

Aspekte der Strahlenkarzinogenese

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

RUTH ZIRK
aus Lodz

Marburg 1977

Druck: Mauersberger, Marburg

Aspekte der Strahlenkarzinogenese

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

RUTH ZIRK

aus Lodz

Marburg 1977

Druck: Mauersberger, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-
Universität Marburg am 18.11.1977

gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof.Dr.F.Neurath

Referent: Doz.Dr.F.A.Popp

Coreferent: Prof.Dr.E.Schaumlöffel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A.	Einleitung	1
B.	Strahlenarten	2
C.1	Biologische Wirkung	4
1.1	Dosiswirkungsbeziehungen	5
1.2	Wirkung auf Zellbestandteile	7
1.3	Wirkung auf die genetische Regulation	10
1.4	Wirkung auf die Zellen	11
1.5	Wirkung auf Organismen	12
1.6	Repairmechanismen	21
D.1	Beispiele für Strahlenwirkung (verschiedene Applikationen)	29
1.1	UV-Strahlen	29
1.2	Röntgenstrahlen und Atombombenexplosionen (GAMMA-Strahlen und Neutronen)	35
1.3	Nuklide	38
1.3.1	Thorotrast	45
1.4	Kombinierte Strahlenschäden	50
E.	Strahlenschutz	56
F.1	Karzinogenese	63
1.1	Theorien der Kanzerogenese	69
1.2	Übersicht (Tabellen)	72
1.3	Disputation	85
G.	Zusammenfassung	87
H.	Literaturverzeichnis	89

Abkürzungen:

AET	=	Aminoethylisothiouranium
Bestr.	=	Bestrahlung
DMBA	=	Dimethylbenzanthrazen
DRF	=	Dosisreduktionsfaktor
LPS	=	Lipopolysaccharid
L-Zeit	=	Latenzzeit
OD	=	Oberflächendosis
PAS	=	Polyaminosalizylsäure
p.c.	=	post conceptionem
RBE	=	relative biological effectiveness

A. Einleitung

Das Spektrum der Strahlen, die Krebs hervorrufen können, liegt bei einer Wellenlänge von 10^{-7} m - 10^{-19} m. Es handelt sich hierbei um UV- und ionisierende Strahlen, die die Eigenschaft haben, in Medien Ionen, d.h. Ladungsträger, zu erzeugen.

Treffen solche energiereichen Strahlen auf einen lebenden Organismus, so werden seine Lebensvorgänge beeinflusst.

Bei genügend hoher Strahlendosis kommt es zur Strahlenkrankheit, dem akuten Strahlensyndrom. Im Vordergrund stehen hier die strahleninduzierten Veränderungen im Gastrointestinaltrakt und im hämatopoetischen System. Nach genügend langer Latenzzeit können auch Tumoren entstehen. Es werden Versuche unternommen, um die Auswirkungen solcher Schäden rückgängig zu machen oder ein schnelles Fortschreiten zu unterbinden. Sehr oft ist ein Umschlag ins Krebsstadium nicht zu verhindern.

Diesem komplexen Problem des Krebses, dessen Ursachen beim Strahlenkrebs auf Strahlen mit Energien über 3 e V beruhen sollen, möchte diese Arbeit dienen.

In der internationalen Literatur finden sich viele Publikationen, die dieses Thema von verschiedenen Seiten zu ergründen suchen. Die erreichbaren Arbeiten aus neuerer Zeit sind in dieser Niederschrift berücksichtigt worden.

Die Entwicklung auf diesem Gebiet ist noch nicht abgeschlossen, da es bis jetzt noch keine befriedigende Erklärung für die Ursache des Krebses, vor allem des Strahlenkrebses, gibt.

B. Strahlenarten

Es gibt ionisierende und nichtionisierende Strahlen. Während alle Strahlen, deren Energie den Betrag von etwa 3 eV unterschreitet, zu den nichtionisierenden Strahlen gerechnet werden, übersteigt die Energie ionisierender Strahlung diese mittlere Ionisierungsenergie im allgemeinen beträchtlich. Neben den UV-Strahlen gehören Röntgenstrahlen, Gammastrahlen, aber auch Korpuskularstrahlen - wie Alpha-Strahlen, Beta-Strahlen und viele weitere - zu den ionisierenden Strahlen. Die ultraviolette Strahlung ist eine elektromagnetische Wellenstrahlung. Sie hat eine Wellenlänge von 5 - 380 nm. Die Hauptquelle der natürlichen UV-Strahlen ist die Sonne (48). In der Bioklimatologie wird die UV-Strahlung nach

UVA = 400 - 320 nm,

UVB = 320 - 280 nm und

UVC = unter 280 nm

unterteilt (247). An der Oberfläche weisen die Sonnenstrahlen keine UVC-Strahlen auf.

Röntgenstrahlen sind kurzwellige elektromagnetische Strahlen mit Wellenlängen von 10^{-7} (weiche Röntgenstrahlen) bis 10^{-10} (harte Röntgenstrahlen) cm. Das entspricht einer Quantenenergie von 15 eV bis 150 MeV. Sie entstehen beispielsweise in Röntgenröhren (bis 300 KeV) durch Aufprall der Elektronen auf die Antikathode. Sie durchdringen alle Stoffe, um so leichter, je geringer die Dichte des Stoffes und je härter die Strahlung ist. Ihr Anwendungsgebiet liegt zwischen 0,1 nm und 0,001 nm.

Gammastrahlen sind hochenergetische elektromagnetische Strahlen mit einer Wellenlänge von 10^{-9} - 10^{-14} cm und Energien von mehr als einigen KeV. Sie entstehen durch Kernzerfall und unterscheiden sich physikalisch nicht von den Röntgenstrahlen. Im allgemeinen ist ihre Energie jedoch höher (154).

Die Radionukleide (hochenergetische Elektronenstrahlen) senden Alpha- bzw. Beta-Strahlen (hochenergetische Heliumkerne) meist in Verbindung mit Gammastrahlen aus. Künstliche Radionukleide sind meist Beta-Strahler (204). Unter Radionukleid wird ein künstliches oder natürliches Radionukleid verstanden. Alle natürlich vorkommenden Radionukleide, deren Ordnungszahl größer als 82 ist, sind radioaktiv. Künstliche Radionukleide können von allen Elementen durch Bestrahlung mit energiereich geladenen Teilchen oder Neutronen entstehen (149).

C.1 Biologische Wirkung

Die ionisierenden Strahlen üben eine Wirkung auf die Zellen aus und zerstören sie. Der Ionisationsvorgang vollzieht sich sehr schnell und löst eine Kettenreaktion aus, die noch nach Jahren die Zelle schädigen oder sie abstreben lassen kann (36).

Der Effekt radioaktiver Stoffe basiert zum größten Teil auf Absorption. Quantitative Wirkungsunterschiede bestehen zwischen den unterschiedlichen Strahlenarten und -qualitäten. Sie beruhen meist auf der verschiedenartigen räumlichen Anordnung der Energiedepots im durchstrahlten Volumen (114).

Treffen Photonen der Röntgenstrahlung auf Materie, verursachen sie Umformungen an den Atomen dieser Materie. Dabei ändert sich die Energie der Photonen. Dadurch wird die Energie auf das Gewebe übertragen und die biologische Läsion bewirkt. Bei der Wechselwirkung von Röntgenstrahlen mit Materie sind verschiedene Elementarvorgänge möglich, wie Photoeffekt, Comptoneffekt u.a. (99).

Die Strahlenwirkung läuft in mehreren Phasen ab. Während der physikalischen Phase erfolgt die Energieübertragung von elektromagnetischer Strahlung auf Moleküle von biologischen Objekten. Die Energieübertragung geht durch Ionisation und Anregung vor sich. Dabei kommt es u.a. auch zur Bildung freier Radikale, wie H^+ und HO^- . Diese Reaktionen laufen in sehr kurzer Zeit z.B. ab. Die Lebensdauer der Radikale beträgt 10^{-7} - 10^{-5} sec. Die Ionisation und die Strahlenspaltung des Wassers spielt sich in allen Geweben gleich ab.

Nach der physikalischen Phase versucht das bestrahlte System in das thermische Gleichgewicht zurückzugelangen. Diese Phase ist deshalb mit inter- und intramolekularer Energiewanderung verbunden und läuft ebenfalls in sehr kurzer Zeit (Größenordnung 10^{-6} sec.) ab. Danach können hoch angeregte Moleküle über chemische Reaktionen, meist sogenannte

Radikalreaktionen, neue Verbindungen oder Zwischenverbindungen eingehen, die von den normalerweise in den Zellen vorhandenen Biomolekülen abweichen. Auch diese chemische Phase mit einer Dauer von meist nicht mehr als etwa 10^{-3} sec. hinterläßt noch keine biologisch sichtbaren Schäden. Erst in der biologischen Phase, die von Sekunden bis Jahren andauern kann, werden manifeste Veränderungen des bestrahlten Systems sichtbar.

Sie sind in den einzelnen Geweben unterschiedlich. Es sind vor allem biochemische bzw. physiologische Prozesse, so z.B. die Störung der Hämoglobinsynthese im roten Knochenmark (190).

1.1 Dosiswirkungsbeziehungen

Unter Dosis wird hier die Energiedosis in rad verstanden. Unter Wirkung werden viele graduell verschiedene Begriffe gesehen: Von der Inaktivierung der Moleküle bis zum Strahlentod höherer Organismen.

Dosiswirkungsbeziehungen tragen zur Klärung der Wirkungsmechanismen bei, auf denen die Strahlenreaktionen beruhen.

Die Entwicklung eines Strahleneffektes wird durch die Dosis-effektzeitbeziehung charakterisiert und in der Dosis-effektkurve graphisch dargestellt (114).

Strahlenchemische Reaktionen anorganischer und organischer Moleküle, die Inaktivierung von Enzymen und Viren verlaufen meist nach einer Exponentialfunktion. Beim akuten Strahlentod höherer Organismen oder auch bei der Inaktivierung besonders strahlenresistenter Einzeller ergeben sich sigmoide Kurven. In halblogarithmischer Darstellung beginnen sigmoidförmige Dosiswirkungskurven im Gegensatz zu einer exponentiellen Kurve mit einer "Schulter", die Erholungsvorgänge beschreiben.

Viele molekulare und zelluläre Strahlenveränderungen, wie Mutationen oder gewisse Strahlenspätschäden, weichen stark von dieser Form der Dosiswirkungsbeziehungen ab (114). Der Verlauf der Dosiswirkungskurven kleiner Dosen (unter 100 R) ist für das Abwägen des Strahlenrisikos sehr wichtig, aber schwer meßbar (8;77;114). Man ist auf eine Extrapolation der Dosiswirkungskurven von hohen bis zu extrem kleinen Dosen genötigt. Die Zahl der geschädigten Objekte kann in kleinen Dosisbereichen proportional zur Dosis zunehmen.

Eine lineare Dosiswirkungsbeziehung im ganzen Dosisbereich ist unwahrscheinlich. Man nimmt eher eine sigmoide Kurve an, die bei kleinen Dosen mit einer flach verlaufenden Geraden beginnt. Wird vom mittleren Bereich nach unten extrapoliert, entsteht möglicherweise eine Überbewertung des karzinogenen Risikos kleiner Strahlendosen. Die Dosiswirkungsbeziehung wird also im mittleren Teil linear angenommen und dann nach unten extrapoliert. In hohen Dosisbereichen ist ein starkes Abweichen der Kurve nach unten zu sehen. Die karzinogene Wirksamkeit pro Dosiseneinheit nimmt nach unten wieder ab, d.h., daß die Krebsinzidenz mit zunehmender Dosis nur noch wenig zunimmt, konstant bleibt oder sogar abnimmt. Das deckt sich auch mit der Beobachtung, daß der Strahlenkrebs der Haut nicht in den am stärksten bestrahlten Arealen auftritt, sondern in den weniger bestrahlten Bezirken eines Bestrahlungsfeldes (115).

Um bei verschiedenen lebenden Objekten die gleiche Wirkung zu erzielen, werden im allgemeinen unterschiedliche hohe Dosen benötigt.

Der Wirkungsunterschied kann auf der Strahlenqualität beruhen. Die Wirksamkeit ionisierender Strahlen nimmt bis zu einem LET von ca. 100 keV/ μ m bei zellulären Veränderungen sowie akuten und chronischen Effekten auf das Gewebe zu. Bei mittleren Dosen für dicht ionisierende Strahlung liegen die wichtigsten zellulären Änderungen und Strahlendefekte höherer Organismen zwischen 2-10 RBW.

Bei allen Strahlenwirkungen muß mit einer irreversiblen, von der zeitlichen Dosisverteilung unabhängigen Komponente gerechnet werden (114). Strahleninduzierte Chromosomenaberrationen, auch Strahlenschäden höherer Organismen, z.B. strahleninduzierte Tumoren, gehorchen Dosiswirkungskurven, die sich aus einer linearen und quadratischen Komponente zusammensetzen.

Ähnlich ist die Dosiswirkungsbeziehung locker ionisierender Strahlen.

Mit abnehmender Dosis nimmt ihre Wirkung ab. Die Schulterkurve nähert sich einer flach verlaufenden exponentiellen Funktion, deren Neigung der Tangente der Schulterkurve am Nullpunkt entspricht. Die exponentielle Dosiswirkungskurve dicht ionisierender Strahlen verläuft steiler. In einem logarithmischen Schaubild wird eine gestreckte Darstellung in kleinen Dosisbereichen erreicht. Dabei wird der Nullpunkt der Dosis und die Ereignishäufigkeit nach $-\infty$ verschoben. Für Röntgenstrahlen unter 5 rad hat die Kurve die Steigung 1. Die Kurve nähert sich der Steigung 2 für höhere Dosen. Sogar ein einziges geladenes Teilchen kann einen Effekt hervorrufen. Für Röntgenstrahlen ist die Wahrscheinlichkeit um den Faktor 40 kleiner als für Neutronen. Eine Neutronendosis von 0,1 rad verursacht eine signifikante Erhöhung der "spontanen Inzidenz" (130), die sich in Chromosomenveränderungen äußern.

1.2 Wirkung auf Zellbestandteile

Eine Zunahme der Chromosomenanomalien zeigt sich nach einer akkumulierten Dosis von 10 rad. Es findet sich keine Dosisabhängigkeit zwischen 10 rad und 98 rad (29). Sehr instruktiv ist die lineare Zunahme der Zellen mit Chromosomenanomalien bis zu ca. 200 R nach unmittelbarem Abschluß der Bestrahlung. Die Kurve weicht dann von einer Geraden langsam nach unten ab. Je länger die Intervalle, desto flacher verlaufen die Dosiswirkungskurven. Über 300 R zeigt

sich keine weitere Zunahme des Effektes (54).

Es besteht eine eindeutige Beziehung zwischen der Aberrationshäufigkeit und der Strahlendosis, der Strahlenqualität und des Dosisexponenten.

Dabei nimmt die Aberrationshäufigkeit zu dizentrischen Chromosomen und Ringen von 1,9 MeV Röntgenstrahlen über 60-Kobalt-, Gamma-Strahlen, 200 kV Röntgen und schnelle Neutronen zu (196).

Ein dicht ionisierendes Teilchen ruft möglicherweise gleichzeitig mehrere eng benachbarte Schäden hervor. Für locker ionisierende Strahlen ist zur Erzeugung mehrerer Defekte das Zusammenwirken mehrerer ionisierender Teilchen erforderlich. Gelegentlich können locker ionisierende Strahlen mit einem Schritt mehrere Schäden setzen, z.B. bei hohen Energiekonzentrationen in mikroskopisch kleinen Bereichen (114). Chromosomenschäden treten in geringem Ausmaß spontan in Körper- und Keimzellen auf. Bei Anwendung von ionisierenden Strahlen erhöhen sich die Aberrationen. Die Aberrationsarten können auf

- a) einfachen Brückenverlust (z.B. Deletion, azentrisches Fragment) oder
- b) Strukturumbau (der innerhalb ein und desselben Chromosoms bzw. Chromatide oder zwischen verschiedenen Chromosomen bzw. Chromatiden) erfolgen (z.B. Ringe multi-zentrische Chromosomen, atypische Chromosomen) (8).

Man unterscheidet verschiedene Aberrationsarten:

- 1) Chromosomenaberrationen,
- 2) Chromatidaberrationen,
- 3) Subchromatidaberrationen (8).

Chromosomenanomalien sind vor allem dann anzutreffen, wenn die Zellen in der G_1 -Phase der Bestrahlung ausgesetzt sind. In der G_2 -Phase bestrahlte Zellen zeigen hauptsächlich Chromatidaberrationen. In der Prophase geschädigte Zellen weisen Subchromatidaberrationen auf. In bestrahlten mensch-

lichen Lymphozyten werden Subchromatidaberrationen nicht beobachtet (8). In den Zellen erzeugen energiereiche, ionisierende - oder UV-Strahlen - Mutationen. Die Veränderungen der Keimzelle werden an nachfolgende Generationen weitergegeben. Eine Manifestation ist eventuell erst nach 1000 Jahren möglich. Chromosomenaberrationen und Genmutationen in den Körperzellen sind nur für den jeweiligen Träger wichtig (167).

Eine klare und reproduzierbare Dosiseffektbeziehung ist Voraussetzung für die Chromosomentests als exaktes biologisches Strahlendosimeter (77). Es ist sinnvoll, die Aberrationshäufigkeit in menschlichen peripheren Lymphozyten als quantitativen, biologischen Indikator zu verwenden (8). Bei Versuchen mit Blutzellkulturen in vivo und in vitro zeigen sich die gleichen Strahlenauswirkungen: bei 50 rad 0,03 Aberrationen pro Zelle (31).

Ein einziges Quant verursacht eine Vielzahl von Strukturveränderungen. Diese sind in den Chromosomen des Zellkerns zu sehen (114;240). Nachfolgende Tochterzellen können atypische Verknüpfungsmuster zeigen; diese führen zu Störungen von Stoffwechselprozessen. Treten Strukturänderungen in den Keimzellen auf, so kann ein neuer Organismus entstehen. Dieser weist erbliche Veränderungen, d.h. Mutationen auf.

Eine Erhöhung der Strahlenmenge verursacht stets eine Erhöhung der Erbänderungen. Eingetretene chemische Veränderungen in den Chromosomen sind irreversibel. Die genetische Wirkung sogar kleinster Strahlendosen über längere Zeit wird akkumuliert. Ein Zusammenhang zwischen natürlicher Umgebungsstrahlung und spontaner Mutationsrate ist allgemein anerkannt. Ein Schwellenwert ist in der genetischen Wirksamkeit nicht möglich, da jede weitere Bestrahlung zusätzliche Schäden auslöst (240).

Falls eine bestimmte Schwellendosis existiert, liegt sie etwa bei 10 rem oder darunter. Bereits Dosen unter 1 rem können Mutationen auslösen.

Die Geschlechtszellen ändern stetig ihre Entwicklungsstadien. So läßt sich nicht genau sagen, ob es einen Zeitfaktor bei der genetischen Strahlenwirkung gibt (56).

1.3 Wirkung auf die genetische Regulation

Nach JACOB und MONOD (122) wird die genetische Information, in den Chromosomen verschiedener Gene enthalten, von Operatoren gesteuert. Anschließend werden die davon abhängigen Strukturgene aktiviert. Das Operator-Gen wird von einem Regulator-Gen beeinflusst, das eine Repressorsubstanz aussendet; diese inaktiviert den Operator. Der Operator wird von Substraten oder den Umsetzungsprodukten gesteuert (151).

JACOB und MONOD zeigen diese Ableitungen (122) an Bakterien. Wahrscheinlich sind die Überlegungen nicht einfach auf höhere Organismen zu übertragen. Die Zahl der Chromosomen ist ja vervielfacht, die Absolutmenge der DNS mehrere tausendmal größer als bei Bakterien (151).

Für den vielzelligen Organismus schlägt FÜRTH (79) folgendes Regulationssystem vor: die Operator- und Struktur-Gene sind räumlich im Organismus des Vielzellers getrennt. So schreibt man der Hypophyse die Rolle der Lieferung von Repressor- oder Aktivitätssubstanz für das Operator-Gen im Erfolgsorgan zu. Das ist eine übliche Erklärung der Regulation; diese kommt durch das Nebeneinander mit Hilfe von Hormonen zustande. Die malignen Zellen zeigen eine veränderte Empfindlichkeit im Vergleich zu den normalen Ursprungszellen (151). Der genaue Vorgang, der die genetischen Änderungen oder die Mutationen auf molekularer Ebene hervorbringt, ist nicht bekannt.

Deshalb kann heute noch wenig Konkretes über den Einfluß von Strahlen auf die genetische Regulation gesagt werden.

1.4 Wirkung auf die Zellen

Die einzelnen Phasen des Zellzyklus sind unterschiedlich empfindlich. Die Aberrationsarten hängen vom Zellzyklus ab, in dem sich die Zelle während der Bestrahlung gerade befindet (114). Sehr strahlenempfindlich sind die G_2 -Phase und die frühe S-Phase. Die Strahlenempfindlichkeit sinkt mit abnehmender Proliferationsrate und zunehmendem Differenzierungsgrad. Die Muskelzelle ist strahlenresistenter als die haematopoetische Stammzelle in bezug auf die Überlebensrate. Sauerstoffmangel setzt die Strahlenempfindlichkeit herab (36;190). Nicht sicher kann die Fraktionierung der Bestrahlung bei der Ausbildung von Strahlenspät Schäden, vor allem Strahlenkrebs, beurteilt werden.

So kann eine Fraktionierung oder Protrahierung über einen längeren Zeitabschnitt (Wochen - Monate) z.B. eine größere Tumorausbeute erbringen als eine einmalige Kurzzeitbestrahlung (114).

In zahlreichen Studien werden für strahleninduzierte Aberrationen Ringchromosomen und dizentrische Chromosomen verwendet. Das sind typische Strahlendeformierungen, die normalerweise nicht vorkommen (77).

Untersuchungen am Menschen zeigen noch 2 1/2 Jahre nach einem Strahlenunfall Chromosomenveränderungen in den peripheren Blutzellen (10).

Eine statistisch gesicherte Vermehrung von dizentrischen Chromosomen, Ringen und Fragmenten war beispielsweise noch nach 20 Jahren bei Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki 0,6 % gegenüber 0,01 % der Kontrollgruppe zu sehen (17).

Von Untersuchungen an Lymphozyten ging man aus, um folgende Frage zu lösen: Bleiben einmal induzierte Chromosomenanomalien mehrere Jahre am Leben auch, wenn die Zelle mehrere Teilungen durchläuft? (77) BUCKTON z.B. schätzt die durchschnittliche Lebensdauer der Lymphozyten auf 1574 Tage (4,5 Jahre) mit einer Zeitspanne von 891 - 6743 Tagen.

Man glaubt, daß Mitosen selektiv Chromosomenunregelmäßigkeiten beseitigen können (27).

Möglicherweise entstehen durch irreversible strahleninduzierte Änderungen im Plasma bestrahlter Individuen toxische Stoffe. Diese produzieren laufend neue Chromosomenaberrationen. Das Plasma bestrahlter Menschen kann in unbestrahlten Zellkulturen (Leukozyten) Chromosomenbrüche auslösen (90). Diagnostische Dosen von Röntgenstrahlen von weniger als 10 rad induzieren ebenfalls in Leukozyten Chromosomenanomalien (193). Bei in utero exponierten Überlebenden der Atombombenexplosionen von Hiroshima und Nagasaki findet man in peripheren Lymphozyten eine größere Zahl von Chromosomenaberrationen (18).

Die Schädigung der genetischen Somazellen hängt vom Entwicklungsstadium des Keimes ab, in dem die Chromosomenaberrationen eintreten. Von einer Schädigung während der Zygote werden alle Zellen des sich entwickelnden Organismus in gleicher Weise genetisch betroffen sein. Je weiter die Entwicklung fortschreitet, desto kleiner ist der Anteil der veränderten Zellen. Nach Abschluß der Organogenese gleichen die Folgen der zytogenetischen Veränderungen mehr den nachgeburtlichen Strahlenschäden (114).

Unklar ist, ob ein tumorspezifisches, mutiertes Chromosom zuerst in der sogenannten primären Krebszelle auftritt oder in einem Zellklon vor der eigentlichen Transformation in der Krebszelle bereits vorhanden war (203).

1.5 Wirkung auf Organismen

Scheinbar ungeschädigte Organismen können Träger rezessiver Mutationen sein. Die Veränderungen von normalem Gewebe in Tumorgewebe infolge einer Vorschädigung kann über zusätzliche Faktoren von außen, wie z.B. Viren, Karzinogene, Strahlen, vor sich gehen (203).

Die Chromosomenschäden in utero bestrahlter Feten sinken nach der Geburt fast auf Normalwerte ab. Die Verminderung

der Chromosomenveränderungen nach der Bestrahlung liegt wahrscheinlich während der pränatalen Fötalperiode in der hohen Proliferation der Gewebe. Diese führt zu einer starken Elimination chromosomengeschädigter Zellen (55). Eine spontane Aberrationsrate in Zellen unbehandelter Feten beträgt 3 % (53). Unmittelbar nach der Bestrahlung mit 25 R erhöht sich die Zahl der Embryonalzellen mit Aberrationen auf 20 % (142).

Anomale Chromosomen können im peripheren Blut menschlicher Fehlgeburten nach weniger als 5 rad ionisierter Bestrahlung produziert werden (95). Die Schwellendosis für kongenitale Anomalien wird innerhalb dieses Bereiches vermutet (194).

Der Hauptgrund strahleninduzierter Mißbildungen ist der Zelltod in den kritischen Phasen der Organbildung. Schwere Chromosomenanomalien können die Ursache sein. Eine Erhöhung kindlicher Leukämien und anderer maligner Erkrankungen nach Bestrahlung in utero läßt auf eine kausale Beziehung zu Chromosomenaberrationen schließen (54).

Bei 5 % der Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie finden sich keine Chromosomenaberrationen. Vielleicht ist der bedeutendste Faktor eine feine genetische Veränderung ohne große Störung.

Möglicherweise ist Chromosomenabnormalität nicht direkt mit dem malignen Prozeß gekoppelt.

Auch zahlreiche neoplastische Zellen röntgenbestrahlter Patienten zeigen chromosomale Schäden; diese sind nicht immer als Geschwülste sichtbar. Dies erklärt wahrscheinlich die multizentrische Natur strahleninduzierter Thyreoidneoplasmen (45).

Schilddrüsenkarzinome sind häufiger anzutreffen bei denen, die als Kinder einer Röntgenbestrahlung der Halsregion ausgesetzt waren. Diese Karzinome haben einen relativ langen klinischen Verlauf sowie eine niedrige Sterblichkeit bei einer relativ hohen Rezidivrate. Eine durchschnittliche Do-

sis für Karzinome bei Kindern liegt um 600 rad, für Adenome bei 370 rad; dabei läßt sich eine Schwellendosis zwischen 250 und 500 rad nachweisen (86). Nach FUCHS kann man die Gefahren des Strahlenkrebses bei Kindern wie folgt umgehen: Man bestrahlt in der Röntgentherapie nur mit kleinen Dosen, z.B. mit 20 - 40 R pro Feld und Sitzung. Dies wäre relativ unschädlich (78).

Ähnliche Parallelen zeigen die Bestrahlung der Kopfhaut selbst nach kleinen Dosen und das Auftreten von Meningiomen nach 22 - 45 Jahren oder die Plattenepithelkarzinome; diese wurden nach Strahlenbehandlung eines Hämangioms später beobachtet (135). Bei 5 % aller behandelten Personen im Kindesalter tritt nach einer Gesamtdosis von 6.000 R ein Plattenepithelkarzinom auf (214).

Ganzkörperbestrahlung mit Dosen von 10 - 400 R bewirkt eine Chromosomenveränderung. Diese steigt gegenüber Kontrolltieren bei 400 R auf 98,3 % an. Die mittlere Bruchzahl pro Zelle beträgt 0,03 und erhöht sich auf 4,88 nach 400 R.

Es ist dabei gleich, ob die Tiere sofort nach der Bestrahlung getötet und Zellkulturen vom Embryonalgewebe angefertigt werden oder ob verschieden lange Zeitspannen zwischen Bestrahlung und Tötung liegen. Werden die Intervalle vergrößert, sinkt die Zahl der Chromosomenaberrationen zunächst steil und nach 12 Stunden flach ab. Innerhalb 96 Stunden sind nach allen genannten Dosen Werte zu finden, die denen unbestrahlter Tiere gleichen. Es sind hauptsächlich einfache Chromatidbrüche (54;142) zu finden.

Während der pränatalen Phase ist der Foetus gefährdeter als später; denn es handelt sich stets um eine Ganzkörperbestrahlung. Teilkörperbestrahlungen sind aber häufiger.

So wurden 1.301 Kinder im Alter von 0-16 Jahren im Kopf-Halsbereich bestrahlt und über lange Zeit beobachtet. Bei 96,7 % der Kinder, die über 10 Jahre kontrolliert wurden, trat kein Schilddrüsenkarzinom auf. Nur die Zahl der Strumen war erhöht (70).

In einer weiteren Studie wurden in der Zeit von 1945-1968

398 Patienten wegen eines Thyreoideakarzinoms behandelt. 15,8 % erhalten eine Röntgenbestrahlung im Kopf-Hals-Bereich. Bei den meisten erfolgt die erste Bestrahlung im Kindesalter. Die Bestrahlungsdosen liegen bei 18 Patienten zwischen 115 R und 6.000 R, bei 11 Patienten unter 600 R. Die Latenzzeit beträgt durchschnittlich 10,5 Jahre, wobei die kürzeste bei 3 Monaten und die längste bei 37 Jahren liegt. Die Schilddrüsenkarzinome haben einen langen klinischen Verlauf (10-Jahres-Überlebensrate bei 98 %), eine niedrige Sterblichkeit und eine hohe Rezidivrate (39 %) (242). Thyroidkrebs ist sehr selten. In England und Wales beträgt er weniger als 0,5 % aller Krebstoten. Bis zum 15. Lebensjahr beträgt die Inzidenz nur 2 auf 10⁷ Personen. Er kommt bei Frauen öfter vor, und die Rate ist höher in Gebieten, in denen der Kropf endemisch auftritt (46).

WOOD stellte auch eine Erhöhung der Schilddrüsenkrebse in Relation zur Dosis bei Japanern fest, die die Atombombenabwürfe überlebten. Der Anteil der Frauen war größer als der der Männer (246).

Einfacher als beim Menschen sind die Strahlenauswirkungen im Tierexperiment zu erfassen. Auch beim Tier lassen sich in der vorgeburtlichen Periode verschieden hohe Strahlenempfindlichkeiten in den einzelnen Entwicklungsabschnitten feststellen und die Schäden im Vergleich zur Dosis beurteilen. Relativ wenig strahlenempfindlich ist die Blastogenese (1. - 5. Tag p.c.) bis zu Dosen von 60 R pro die. Wird die Strahlendosis auf 80 R erhöht, steigen die Totgeburten und die neonatalen Todesfälle um 15 %. Auch die Geburten vermindern sich. Sind es bei 40 R täglich noch 221 Jungtiere, so sinkt die Anzahl der geborenen Jungtiere bei 80 R pro Tag auf 57 ab. Am strahlenempfindlichsten ist die Organogenese.

Je nach Dosis entsteht bei den Feten eine Strahlenkrankheit. Die Tiere gehen innerhalb kurzer Zeit nach dem Wurf (innerhalb 2 Wochen) ein. Es kommen weniger Anomalien als bei Bestrahlungen der Organogenese vor. Augenlinsen-, Retinamiß-, Kataraktbildungen, Störungen der Hirnentwicklung

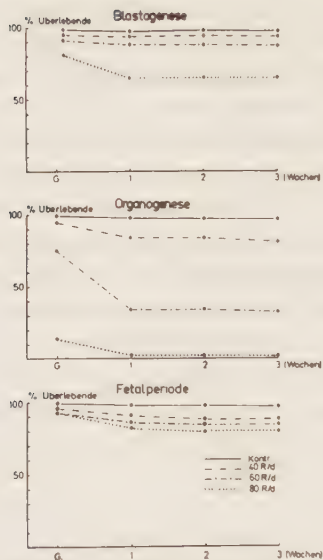


Abb. 1. Das postnatale Überleben in den ersten drei Wochen nach der Geburt (G) nach täglich fraktionierter Röntgenbestrahlung während der Hauptphasen der pränatalen Entwicklung, bezogen auf die Gesamtzahl der jeweils geborenen Jungen

(138)

und geringe Skelettanomalien sind wahrnehmbar. Fraktionierte Röntgenbestrahlungen mit mehr als 40 R pro Tag während der Organogenese (6. - 13. Tag p.c.) bewirken eine hohe neonatale Sterblichkeit und Untergewichtigkeit der Mäuse. Eine kritische Grenzdosis wird bereits bei 40 R/die angenommen. Wird die Tagesdosis auf 60 R erhöht (bei einer Gesamtdosis von 480 R), steigt die Mortalität sprunghaft bei den neugeborenen Tieren an (es überleben 32,5 % in der 3. Woche); möglicherweise durch Überbeanspruchung des Erholungssystems. Auch eine starke Untergewichtigkeit ist zu sehen (8,4 g, Kontrolltiere: 11,84 g). Die Neugeborenen zeigen aber ein beschleunigtes Wachstum und erreichen bald die Größe der Kontrolltiere (138).

Bestrahlungen, die an Keimen in der Zeit vom 11. - 15. Tag post conceptionem vorgenommen werden, wirken sich stark auf die Wurfhäufigkeit, -größe und reproduktive Kapazität

der F_1 -Generation aus. Die Nachkommenschaft bleibt bei 60 oder 80 R pro Tag bestrahlten Elternpaaren aus. In der F_2 -Generation ist die Frühmortalität am höchsten bei Elternpaaren, die nur 40 R pro Tag erhielten. Die Zahl der Würfe der F_1 -Tiere hängt von der Dosis und Gestationsphase ab, denen die Elterngeneration ausgesetzt war.

In der Zeit vom 14. - 18. Tag p.c. bestrahlte F_1 -Tiere weisen einen schwächeren Effekt auf die Wurfhäufigkeit auf, der aber dosisabhängig ist. Fraktionierte Bestrahlungen beeinflussen die durchschnittliche Wurfgröße gegenüber der Wurfhäufigkeit weniger. Die Unterschiede in der reproduktiven Kapazität sind durch die mittlere Wurfhäufigkeit bedingt (147).

Bestrahlungen, die in der Fetogenese (14. - 18. Tag p.c.) mit Dosen bis zu 80 R pro die (Gesamtdosis 400 R) vorgenommen werden, beeinflussen weder die prä- noch die postnatale Überlebensrate der Tiere bedeutend. Bis zur 4. Lebenswoche verenden im Höchstfall 16 % der Jungtiere, d.h. es überleben ca. 84 %. Das ist viel im Vergleich zur Blastogenese, wo ca. 65 % und bei der Organogenese nur 1,8 % überleben. Bei Dosiserhöhungen von 60 R pro die auf 80 R kann man bei Uterussektionen am 18. Tag p.c. Keimschädigungen von 40 % sehen. Die Fetalperiode zeichnet sich durch eine größere Strahlenresistenz aus (138).

Die Ausbildung von Mißbildungen durch Bestrahlungen hängt sehr vom Entwicklungsstadium des Embryos ab. Zu den strahlensensibelsten Organen in der Embryonalzeit gehört das Auge. Anophthalmie und Mikroenzephalie können schon nach 25 R auftreten. Häufig sind auch am Zentralnervensystem bzw. im Gehirn (Anenzephalie, Hydrozephalus) Anomalien zu sehen. Die Entwicklungsanomalien werden durch somatische Mutationen im Embryo hervorgerufen (227).

Dabei ist die Höhe einer Einzeldosis für das Auftreten von Läsionen wichtig, nicht die Gesamtdosis in der Entwicklungsphase (136).

Ebenso zeigen Versuche an 3.150 Mäuse-Feten eine starke

Erhöhung der kongenitalen Mißbildungen, wenn das Muttertier am 8. Gestationstag (entspricht dem 20. Tag p.c. beim Menschen) mit 5 R bestrahlt wird. Anomalien am Sternum, der Halswirbelsäule und eine Reduktion der Wirbelgröße treten auf. Höhere Strahlendosen von 20 und 100 R bewirken eine Steigerung der Mißbildungshäufigkeit (126). So können an Ratten 40 % der Veränderungen am Gehirn und der Augenanlage in der ersten Generation nach 100 R Ganzkörperbestrahlung am 9. Graviditätstag auftreten. 10 % finden sich erst als Spätschäden. Dabei überwiegen maligne Erkrankungen (235). Selbst bei Strahlendosen unter 5 R muß mit Folgeerscheinungen gerechnet werden (126). Wahrscheinlich existiert eine Schwellendosis für die Induktion von Schädigungen durch ionisierende Strahlen (142).

Weitere Studien besagen, daß das fetale Nervengewebe strahlenempfindlicher ist als das übrige Gewebe. Eine Bestrahlung mit 130 R am 13,5ten Tag der Gestation läßt an 250 Tage alten Ratten eine signifikante Erniedrigung des Gehirngewichts beobachten. Dabei war die Dicke des zerebralen Kortex bis zu 50 % vermindert. Es kamen irreguläre Verklumpungen von Neuronen vor (24;25). Auch kurz nach der Geburt ist die Vulnerabilität bei Tieren gegenüber Röntgenstrahlen stark erhöht. Teilungsfähige Zellen sind wenig strahlenresistent (44).

Die Hirnentwicklung der Ratte, die ein Nesthocker ist, geht nach der Geburt noch bis zum 90. Tag weiter. Die Hirnregionen sind daher sehr unterschiedlich strahlensensibel.

Ratten von 0,5, 10 und 20 Lebenstagen erhalten eine lokale Kopfbestrahlung von 1.000 R. Durch die Exposition sind vor allem Teile des Groß- und Kleinhirns geschädigt. Am 0. Tag wird der Kortex durch eine Strahlung von 500 R verändert. Die Basalganglien und der Thalamus bleiben unverletzt. Es entstehen Pyknosen in der Lamina granularis externa und in der Pyramidenzellschicht. Am 20. Tag ist der Kortex resistenter. Die Pyramidenzellen schrumpfen erst bei 1.000 R. Es finden sich kaum PAS-Ablagerungen. Am 10. Tag sind sie noch häufig anzutreffen (80).

Die Vulnerabilität des Gehirns kann auch bei Meerschweinchen festgestellt werden. Dies ist allerdings ein Nestflüchter. Sie werden im Alter von 1, 5, 10 und 20 Tagen mit einzeitigen Dosen von 100 R, 500 R, 1.000 R und 2.000 R lokal bestrahlt.

Strahlenempfindlich sind der frontale Kortex, die Ammonsformation und das Kleinhirn. Die Basalganglien und der Thalamus sind resistenter (3). Schilddrüsentumoren treten vermehrt auch nach therapeutischen Dosen auf, wenn sie in der "Kindheit" der Tiere verabreicht werden (108;152).

Thyreoideaadenome und -karzinome sind bei 500 - 2.000 rad bei Ratten zu erwarten.

Um die Regeneration des Magens festzustellen, werden Ratten mit einer Dosisleistung von 100 R/min bestrahlt. Die Bestrahlung wird an 16 aufeinanderfolgenden Tagen mit 500 R durchgeführt. Die Gesamtdosis beträgt 8.000 R.

Nach dieser erhaltenen Dosis werden die Tiere nach einem bestimmten Zeitplan (1., 3., 5., 7., 10., 15., 50., 100. und 150. Tag nach Bestrahlung) getötet. Einen Tag nach der Bestrahlung ist das Drüsenepithel im Fundus- und Pylorusabschnitt völlig zerstört. Die Schleimhautepithelzellen sind geschädigt. Auch sind Lipide im Zytoplasma zu sehen. Das Plattenepithel des Vormagens bleibt erhalten: Aus diesem und aus den verbliebenen Zellen der Drüsen beginnt die Regeneration. Bis zum 150. Tag ist die Regeneration noch nicht vollständig beendet. Die Geschwüre sind verschwunden. Es zeigt sich, daß die einzelnen Abschnitte des Verdauungskanales unterschiedlich strahlenempfindlich sind. Das Duodenum und die Zellen der Leberkühn'schen Krypten des Jejunums sind besonders strahlensensibel. Der distale Abschnitt des Dünndarms und die Dickdarmschleimhaut sind resistenter (140). Die Niere ist wohl recht strahlenempfindlich (139). Das ergeben verschiedene Untersuchungen.

Einzelne Teile der Niere sind besonders strahlenempfindlich. Mit fraktionierten oder Einzelbestrahlungen zwischen 1.500 - 3.000 R können irreversible Schäden gesetzt werden (183).

Wahrscheinlich können sämtliche Zelltypen primär direkt geschädigt werden (139), z.B. die Tubuli. Diese zählen zu den strahlenempfindlichsten Bestandteilen (69).

Für die Untersuchung von Nierenveränderungen werden Ratten einer fraktionierten, lokalen Röntgenbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 8.000 R ausgesetzt. Die Dosisleistung beträgt 50 R/min. bei einer Tagesdosis von 500 R, 16 Tage lang. Einen Tag nach der Bestrahlung ist das Tubulusepithel abgeflacht und das Zytoplasma vakuolisiert. In den Vakuolen finden sich Lipoidtröpfchen. Der Bürstensaum der Epithelzellen ist geschädigt. Eine Verminderung der Aktivität der alkalischen Phosphatase und der ATP-ase ist die Folge. Die Tubulusschädigung ist anfangs klein. Einige Glomeruli sind geschwollen. Die Tubulusschädigung tritt in immer größeren Herden auf. Die Veränderungen sind irreversibel. Bei fraktionierter Bestrahlung sind die Prozesse verzögert. Der vollständige Schwund des Parenchyms erfolgt in einigen Monaten. Um den 50. Tag sind die gewundenen Hauptstücke fast ganz zerstört. Eine erhöhte ATP-ase-Aktivität der Glomerulus-Kapillarendothelzellen ist in mehreren Fällen erhöht.

In der Spätphase bis zum 150. Tag werden die Tubuli und die Glomeruli beinahe vollständig zerstört. Es folgen keine intensiven zellulären Reaktionen mehr (139).

Zusammenfassung:

Wird trächtigen Tieren täglich eine Dosis von 40, 60 oder 80 R verabreicht und die Strahlenwirkung bis zu 3 Wochen nach der Geburt beobachtet, zeigt sich die Organogenese als besonders strahlenempfindlich. 40 R pro die wird als kritische Grenzdosis angenommen.

Erhöht sich die Dosis auf 80 R täglich, steigt die Mortalität sprunghaft bei neugeborenen Tieren an (nur 32,5 % überleben die 3. Woche). Außerdem sieht man eine starke Untergewichtigkeit (8,4 g anstatt 11,84 g). Dosen von 80 R pro Tag erhöhen die Totgeburten und die neonatalen Todesfälle während der Blastogenese (die sonst als weniger

strahlenempfindlich gilt) um 15 %; dabei vermindern die Geburten sich.

In der Fetogenese wird weder die prä- noch die postnatale Überlebensrate der Tiere gemindert, wenn die Dosis bis 80 R täglich (Gesamtdosis 400 R) beträgt.

Die Zeit nach der Geburt ist ebenfalls sehr strahlenempfindlich und die Vulnerabilität hoch. Dies gilt vor allem bei Organen, die noch nicht voll entwickelt sind. So ist die Hirnentwicklung der Ratte noch nicht abgeschlossen. Daher sind einige Gehirnteile unterschiedlich strahlensensibel. Der Thalamus und die Basalganglien sind resistenter als die übrigen Hirnabschnitte (3;80).

Ähnlich ist es beim Magen-Darm-Kanal oder der Niere. Für das Auftreten der Schäden ist die Höhe der Einzelschäden wichtig, nicht die Gesamtdosis in der Entwicklungsphase (136).

.6 Repariemechanismen

Jedes Gewebe besitzt die Fähigkeit, sich nach einem erlittenen Schaden, z.B. Strahleninsult, wieder zu erholen. Diese Vorgänge werden als Erholungs- oder Repariemechanismen bezeichnet.

Die Umwelteinflüsse, denen wir ständig ausgesetzt sind, können Krebs hervorrufen. Daher kommt den Erholungsvorgängen und Repariemechanismen größte Bedeutung zu.

Zur Erforschung von Lichtschäden z.B. durch UV-Strahlen wird das Krankheitsbild der Xeroderma pigmentosum gern herangezogen. Bei einigen Erbkrankheiten, wie z.B. Fanconi-Anämie, Ataxia teleangiectasia und Blooms Syndrom findet man eine spontane Chromosomenbrüchigkeit (171;202;207). Diese Chromosomenbrüche sind auch bei Xeroderma pigmentosum, nach UV-Strahlung oder Sonnenlicht zu beobachten (203). Bei Bestrahlungen mit ultravioletem Licht entstehen bei Kran-

ken mit Xeroderma pigmentosum, Pyrimidindimere als Einzelstrangschäden an der DNS. Das gilt auch für Gesunde. Die Pyrimidindimere können nicht exzidiert werden, weil die UV-spezifische Endonuklease fehlt (37;128;207) oder inaktiviert ist. Es besteht ein Defekt im Reparatursystem. Die Schadensrate eingestrahelter Energie ist also gleich der bei normalen Fibroblasten. Die gesamte Haut kann Lichtschäden beseitigen (128).

Die Fibroblasten der intakten Haut können Schäden, die nach UV-Bestrahlung an der DNS entstanden sind, wieder reparieren.

Den Fibroblasten bei Xeroderma-pigmentosum-Patienten fehlt die Fähigkeit, die entstandenen Pyrimidindimere zu exzidieren; daher bleiben sie bestehen. Ein Repair kommt nicht zustande, was durch das Fehlen von Endonuklease bedingt ist. Dies ist wahrscheinlich die Ursache für die kanzerogenen Veränderungen der Haut. Es ist anzunehmen, daß das Bestehenbleiben der Pyrimidindimere auf dem DNS-Strang eine Veränderung der Konformation bewirkt. Diese Läsionen bleiben auf der DNS bestehen und führen zu Chromosomenbrüchen oder zu Punktmutationen. Diese können zur Entstehung von malignen Tumoren oder Leukämie führen (nach der Mutations-theorie).

Der Code der DNS wird verändert und eine falsche Lesart herausgebildet. Dieses führt zur Entartung der Zelle, also zum Krankheitssymptom des Xeroderma pigmentosum (38).

Fibroblasten sind in Kulturen von Xeroderma-pigmentosum-Patienten empfindlicher gegen UV-Bestrahlung als die gesunder Personen. Normalerweise nimmt der Gehalt an Dimeren in der DNA der gezüchteten Zellen zu verschiedenen Zeitpunkten nach der UV-Bestrahlung ab. Das gilt nicht für die Zellen von Xeroderma-pigmentosum-Patienten (39).

Die Fibroblasten von Xeroderma-pigmentosum-Patienten können nach Röntgenbestrahlung ebenso DNA-Einzelstrangbrüche reparieren wie normale Fibroblasten. Der Defekt bezieht sich auf den Repairmechanismus von UV-induzierten Dimeren (114).

Die Xeroderma-pigmentosum-Zellen sind strahlensensibler als normale Zellen. Der Dosisreduktionsfaktor beträgt etwa 4.

Langwelliges UV-Licht bringt Pyrimidindimere hervor. Diese können nicht beseitigt werden, sondern bleiben in der DNS der Hautzellen. Bei der DNS-Replikation (vor jeder Zellteilung) führt dies zu Veränderungen der Basensequenz und zu Informationsänderungen. Damit wird die Kontrolle der Zellvermehrungsprozesse beseitigt. Gegenüber Röntgenstrahlen und monofaktoriell alkylierenden Substanzen sind die XP-Zellen nicht sensibler als normale Zellen. Solche Schäden können von den XP-Zellen repariert werden. Durch Röntgenstrahlen und monofaktoriell alkylierende Agenzien werden hauptsächlich Strangbrüche in der DNS induziert. Ein Enzym ist zur Herstellung von Strangbrüchen als erstem Reparaturschritt nicht nötig. Nach UV-Bestrahlung entstehen meist nur Pyrimidindimere, ohne daß Strangbrüche sich bilden. Die Anzahl der in normalen Fällen pro Dimer ausgeschnittenen und wieder eingesetzten Basen liegt bei 100. Durch ionisierende Strahlung werden 2,5 Basen pro Schadensstelle erzeugt (148). Es werden neue Basen in die DNS eingebracht in Form von kleinen "patches". Diese UV-Schäden sind in wenigen Stunden noch vor der nächsten S-Phase bis zu 50 % wieder ersetzt.

In weiteren Repairmechanismen werden die restlichen Defekte beseitigt. Für Bereiche, die bei den Patienten mit Xeroderma pigmentosum nicht geschädigt sind, ist eine normale Anzahl von S-Phasen in der Basalzellschicht zu beobachten (188).

Es ist auch bei vielzelligen Organismen die Fähigkeit vorhanden, Thymindimere zu beseitigen. Bei Kranken fehlt der Schritt der Inzision (37;207). Eingehender sind diese Prozesse bei einfachen biologischen Objekten studiert worden, vor allem an Bakterien.

Die Strahlenschäden der Desoxyribonukleinsäure können in der Zelle beseitigt werden; somit vermindern sich Mutatio-

nen und Störungen der Replikations- und Transkriptionsmechanismen (114).

Zellen unterschiedlicher Abkunft sind oft auch fähig, sich zu erholen von den Strahlenschäden. Vor allem ist die Dunkelreparatur zu nennen. Hierfür ist keine Lichteinwirkung erforderlich. Sie zeigt, daß die Reparatur von Strahlenschäden nur ein Teil eines Korrektursystems ist. Dieses ermöglicht den normalen Ablauf der DNS-Funktion und die Kontinuität der genetischen Information. Die molekularen Reparatursmechanismen, die dieser Dunkelreaktivierung zugrunde liegen, wurden zuerst an Coli-Bakterien beobachtet und aufgeklärt. In Bakterien erfolgt innerhalb von Minuten nach Bestrahlung mit UV-Licht oder ionisierenden Strahlen eine Reparatur von Einzelstrangbrüchen. Bei den Schäden durch ionisierende Strahlen handelt es sich meistens um Einzelstrangbrüche der DNS.

Einzelstrangbrüche werden auch dann erneuert, wenn die komplette Dunkelreparatur der UV-Schäden nicht mehr möglich ist. Die UV-Reparatur äußert sich im Auftreten einer "Schulter" bei der graphischen Darstellung. Die Neigung der Inaktivierungskurve wird durch die Reparaturverläufe von Röntgenstrahlen beeinflusst. Etwas aus der Reihe fällt ein Bakterium, der *Micrococcus radiodurans* (114). Hier sind wahrscheinlich auch Doppelstrangbrüche reparierbar.

Der *Micrococcus radiodurans* tritt in zwei Varianten auf: Eine pigmentlose Mutante und ein "Wildtyp". Die pigmentlose Mutante ist viel strahlenempfindlicher als der Wildtyp, ein rot-pigmentiertes Bakterium. Dieses Bakterium ist resistent gegenüber ionisierender- und UV-Bestrahlung. Die Dosiswirkungskurven sind sigmoidal mit einer hohen Extrapolationszahl versehen. Wahrscheinlich ist die Reparatur von Doppelbrüchen eine Spezifität des Wildtyps. Der *Micrococcus radiodurans*, der resistent gegenüber ionisierender- und UV-Bestrahlung ist, soll fast alle Strahlenschäden reparieren können, unabhängig vom PO_2 (Sauerstoffpartialdruck).

Die Viren haben eine Größe von 8 - 250 m μ . Im einfachsten

Fälle bestehen sie aus einer einzigen Nukleinsäure. Zur Beseitigung von UV-Schäden kennt man heute mehrere Reparaturvorgänge. Meist sind es enzymatische Prozesse, z.B. die Photoreaktivierung u.a. Mit diesem Prozeß wird die Beseitigung von UV-Läsionen der DNS mit anschließender "Belichtung" bei einer Wellenlänge von 300 - 400 m μ bezeichnet. Dies wird bei Viren beobachtet, die bereits intrazellulär belichtet wurden (42).

Die Reparatur läuft in mehreren Schritten ab. Dabei werden die Thymin-Dimere wieder gespalten. Dieser Wirkungsmechanismus findet sowohl im Einzelstrang- als auch Doppelstrang-Viren statt (243).

Die Überlebensrate UV-bestrahlter Bakterien ist bis zum 100.000fachen höher, wenn diese nach UV-Einstrahlung mit sichtbarem Licht behandelt werden (131). Eine der wichtigsten UV-Wirkungen ist die Dimerisation von Thymin. Durch Belichtung lösen sich die Dimere wieder, darin wird die Ursache der Photoreaktivierung gesehen. Sie läuft unter Beteiligung eines Enzyms ab. Dies legt sich an den geschädigten DNS-Doppelstrang an und beseitigt sie, indem es die Lichtenergie ausnutzt.

Ein weiterer Repair-Vorgang wird als Multiplizitätsreaktivierung bezeichnet: Trotz inaktiver Phagen werden lebensfähige Nachkommen hervorgebracht, weil einige biologische Funktionen in diesen Phagen erhalten geblieben sind, so z.B. die Absorption an das Wirtsbakterium und andere.

Diese gehen bis zur Vernichtung des Wirtsgenoms. Ein Kollektiv bestrahlter Phagen wirkt so zusammen, daß neue lebensfähige Nachkommen entstehen. Im Verlauf dieser Reaktivierung infizieren bestrahlte Phagen, die selbst keine lebensfähigen Nachkommen mehr erzeugen können, eine Zelle. Diese Entwicklung kann nach UV- und ionisierender Bestrahlung studiert werden, wenn die Phagen-DNS das Innere einer Bakterienzelle erreicht. Dies bewirkt den Anstieg der Überlebensrate (42). Bis zu Dosen von etwa 600 krad ist die Zahl der Überlebenden gleichbleibend, erst dann fällt sie ab (114).

Die Röntgeninaktivierungskurve ist für anaerobe Bestrahlung durch eine starke "Schulter" auffallend. Dieser folgt ein exponentieller Abfall (42;164).

Die besonders große Strahlenresistenz des *Micrococcus radiodurans* kann ein Zeichen außerordentlicher Fähigkeit zur Kompensation oder Reparation des Strahlenschadens sein. Die Beseitigung des Schadens erfolgt durch Einfügen von Nukleotiden an der Schadensstelle. Die Reparation geht in einer doppelsträngigen DNS nur dann vor sich, wenn die dem Defekt gegenüberliegende Stelle des Zwillingsfadens intakt ist.

Eindeutige Erklärung über den Wirkungsmechanismus steht noch aus. So wird zum Teil die extrem hohe Strahlenresistenz auf den hohen Katalasegehalt bezogen und auf die Fähigkeit zur Reparation der strahlengeschädigten DNS-Moleküle (114).

Auch der Effekt der UV-Bestrahlung hängt wesentlich vom Aggregatzustand der vorhandenen Menge Wassers in den biologischen Objekten ab. Bei gefrorenen Bakterien (um -80°C) ist die UV-Empfindlichkeit verstärkt, im Vergleich zur Empfindlichkeit bei 22°C . Getrocknete Zellen haben auch eine verstärkte UV-Empfindlichkeit (2;111;209).

Im Vakuum wird eine größere Empfindlichkeit von Bakterien gesehen (32).

Bakterien lassen sich leicht auf geeigneten Nährböden züchten. Sie sind autonome Lebewesen. Das Bakteriengenom ist sehr einfach gebaut. So besteht das Bakterienchromosom aus doppelsträngiger zirkulärer DNS. Durch Genübertragung können Mutanten mit sehr unterschiedlicher Strahlenempfindlichkeit gezüchtet werden. Die Reparaturprozesse sind bei den Bakterien, z.B. *E. coli*, sehr eingehend untersucht worden. Die Strahlenempfindlichkeit einer Zelle wird durch die Fähigkeit zur Erholung von den Strahlenschäden^{an} DNS beurteilt. Die Photoreaktivität und die Dunkelreparatur sind zwei sehr bedeutende Erholungsvorgänge. Sie werden beide enzymatisch gesteuert und versuchen,

die UV-Schäden zu beseitigen.

Bei der Photoreaktivierung läuft der Wirkungsmechanismus in mehreren Stufen ab.

- 1) Schon bei der Inkubation verbindet sich das Enzym mit der UV-geschädigten DNS zu einem Komplex.
- 2) Bei der Belichtung werden Pyrimidin-Dimere eliminiert, sie werden monomerisiert.
- 3) Der DNS-Enzym-Komplex wird wieder gespalten. Der Vorgang ist beendet (42).

Bei der Photoreaktivierung, die in drei Stufen abläuft, werden die UV-Schäden bis zu 90 % beseitigt.

Die UV-Inaktivierung im Vakuum ist wahrscheinlich nicht auf die Bildung von Pyrimidindimeren zurückzuführen. Vielleicht handelt es sich hier um DNS-Protein-Crosslinks oder um das sogenannte Sporenprodukt (111).

In einem Versuch nahm nach UV-Bestrahlung in Suspension bei 760 Torr das Überleben von Bakterien mit der Photoreaktivierungsbelichtungszeit infolge photoenzymatischer Reparatur zu. Dagegen war nach UV-Bestrahlung im Vakuum keine Photoaktivierung möglich. Nach UV-Bestrahlung in Suspension bei 760 Torr im Anschluß an die Vakuumexposition zeigte die Probe wieder Photoreaktivierung. Das Photoreaktivierungsenzym ist noch nach der Vakuumbehandlung funktionsfähig (111).

Bei der Dunkelreparatur werden außer Pyrimidin-Dimeren auch Vernetzungsschäden behoben. Es soll sich hier um einen universellen Korrekturprozeß handeln, der Schäden an einer Veränderung der DNS-Konfiguration erkennt (42). Die Dimere und Vernetzungen werden exzidiert und durch neu synthetisierte Abschnitte ersetzt. Daher heißt dieser Ablauf auch Exzisionsreparatur. Bekannt geworden ist er durch HANAWALT und HAYNES (101) 1967 als "patch and cut bzw. als cut and patch Hypothese" (103).

Nach der cut and patch Hypothese soll die Dunkelreparatur folgende Schritte haben:

- 1) Der Schaden wird an der Verzerrung der DNS-Konformation erkannt.
- 2) Die Läsion wird durch einen (doppelten) Endonuklease-Einschnitt exzidiert.
- 3) Die entstandene Lücke wird durch eine 5' → 3'-Exonuklease erweitert, was sich in der beobachteten Degradierung zeigt.
- 4) Mit einer 3' → 5'-Polymerase wird die Reparatur synthetisiert. Ein intakter Komplementärstrang-DNS dient als Vorlage.
- 5) Durch eine Polynukleotid-Ligase wird die letzte Phosphodiesterbindung geknüpft.

Diese Reparaturen sind nur möglich, wenn die "Schäden im Mittel weiter als eine kritische Distanz voneinander entfernt sind" (42).

Für *C. coli* B/r liefert die kritische Substanz einen Wert von 300 Nukleotiden (186). Außer UV-Lichtschäden beseitigt die Dunkelreparatur auch Läsionen, die zur Mutation führen (191).

Erholungsvorgänge können die Anzahl der persistierenden Chromosomenanomalien relativ klein halten. Sie treten schon bei langfristiger Bestrahlungsdauer auf. Der Schaden kann bei stark prothraierter oder fraktionierter Bestrahlung mit kleinen Dosen geringer sein als bei Kurzzeitbestrahlung (54).

D.1 Beispiele für Strahlenwirkung (verschiedene Applikationen)

1.1 UV-Strahlen

Schon sehr früh beobachtete man, daß die UV-Strahlen die Haut nicht nur bräunen, sondern auch verbrennen lassen konnten. Das Erythem (Rötung) ist die Antwort der Haut auf UV-Licht (48). Es ist von vielen Faktoren abhängig, z.B. der Lokalisation, der Größe der bestrahlten Fläche und der Zeit der Beobachtung. Das Erythem des UV-Lichtes ist direkt abhängig von der Wellenlänge. Es erscheint zwischen 250 - 310 nm und wird nur vom UVB-Anteil erzeugt (66). Der größte Anteil des UV-Lichtes wird von der Epidermis der menschlichen Haut absorbiert (150;172).

Intensive Sonnenbestrahlung kann Hautkrebs hervorrufen. Die kanzerogene Wirkung macht sich vor allem bei hellhäutigen Menschen bemerkbar. in Basaliomen, die besonders häufig in Australien festgestellt werden (244). Durch übermäßige Sonnenbestrahlung werden die zellulären Erholungsmöglichkeiten überfordert. Die UV-Schäden werden nicht behoben. Nach Kumulationen kommt es zu den bekannten Lichtschäden der Haut mit Poikilodermie, Präkanzerosen und Lichtkrebs (128).

Die primäre Rolle spielten dabei UV-Strahlen, die kürzer waren als 320 nm. Diese Hautkrebse sind durch eine Reihe von Forschern gut begründet. Auch mehrere Arbeiten aus jüngster Zeit bestätigen dies (22;60;132;191;225). Bekannt wurden diese Schäden erst in den 30er Jahren. Man ging dabei von Tierexperimenten aus (191).

Zur Krebserzeugung eignen sich am besten Mäuse und Ratten, vor allem Albinotiere. Die traditionellen Testorte, um UV-Strahlenkrebs entstehen zu lassen, sind die Ohren der Albinomäuse und -ratten. Zur Prüfung von qualitativen und quantitativen karzinogenen Wirkungen sind vor allem haarlose Tiere ausgezeichnete Testobjekte. Für die Krebsproduktion bei Tieren spielen 3 Faktoren eine besondere Rolle:

das Pigment,
das Haarkleid und
die Dicke des Stratum corneums (58).

Durch UV-Strahlen werden bei Versuchstieren verschiedene Krebsarten erzeugt, wie z.B. Karzinome, Sarkome u.a. Ein Karzinom ist eine vom Epithel ausgehende bösartige Geschwulst (247). Sarkome sind maligne Tumoren des Bindegewebes (195). Karzinome und Sarkome sind die häufigsten Tumortypen, die bei den Versuchstieren im Experiment auftreten. Ebenso werden gewisse Lokalisationen für die Tumoren bevorzugt. So treten an den Ohren von Albinomäusen über 90 % Sarkome auf (93;94). Sarkome sind hauptsächlich bei kürzeren Wellenlängen der UV-Strahlen (253,7 nm) wegen der geringen Durchdringung der Gewebe zu finden (19;132).

UV-Bestrahlung erzeugt auf dem Rücken von haarlosen Mäusen Plattenepithelkarzinome. Auf 100.000 Katzen, die den Sonnenstrahlen ausgesetzt waren, traten 26,9 Fälle pro Jahr an Plattenepithelkarzinomen auf. Die Karzinome befanden sich an der Nase und an den Ohren. Das sind die Areale des Tierkörpers, die wenig oder gar kein Haar besitzen und am meisten den Sonnenstrahlen zugänglich sind. Bei den Karzinomen bestand kein Geschlechtsunterschied. Die weißen Katzen hatten ein 13,4 mal größeres Risiko, Plattenepithelkarzinome zu bekommen, als Katzen mit dunkleren Fellen. Dagegen waren bei den schwarzen Katzen die oralen Plattenepithelkarzinome häufiger als erwartet.

Die Zahl der Tumoren an der Haut sowie im Mund- und Pharynxbereich steigt bei Katzen mit dem Alter stark an. Man muß hier an die im Laufe des Lebens erhaltene Lichtdosis denken, die von der Haut registriert wird und sich zur vorhergehenden Lichtmenge summiert. Durch die Kummulationsfähigkeit des UV-Lichtes wären die aufgetretenen Tumoren als Spätschäden zu deuten (47).

BLUM glaubt, daß das Sonnenlicht ein karzinogenes Agens ist:

- 1) Der Hautkrebs entsteht zu fast 90 % an den Händen und im Gesicht.
- 2) Die Menschen sind empfänglicher für diesen Krebstyp, wenn sie im Freien arbeiten.
- 3) Der Hautkrebs ist in südlichen Breitengraden häufiger als in nördlichen.
- 4) Personen, die relativ immun gegen Sonnenbrand sind, wie z.B. Neger, sind auch für Hautkrebs wenig empfänglich (21).

Die durch UV-Licht induzierten Geschwulstarten beim Menschen stellen einen chronischen Prozeß dar, der durch wiederholte Bestrahlung erst über viele Jahre hindurch erfolgt. Es sind noch nicht alle Stufen des Schutzmechanismus aufgeklärt. Wesentliche primäre Schäden der lebenden Materie sind uns bekannt, die das Erythem bewirken. Das Erythem beruht auf einer Schädigung der Thymonukleinsäure, des Zelleiweißes und der Zellmembran durch den UV-B-Anteil. Hautkrebse kommen vor allem bei der weißen Bevölkerung vor. Sie treten häufiger an den belichteten Stellen - Händen, Gesicht - auf (9). Diese Areale sind ungeschützt der UV-Strahlung ausgesetzt.

Bei Landarbeitern und Seeleuten sind typische Veränderungen, wie Pigmentierungen, Hyperkeratosen, Warzenbildungen u.a., häufig anzutreffen (100;224).

Bei den pigmentierten Rassen und Negern kommt der Lichtkrebs selten vor. Sie besitzen einen hervorragenden Schutz gegen UV-Strahlen (169;182). Das Stratum corneum (Hornschicht) ist, wie Messungen an Weißen und Negern ergaben, bei beiden gleich dick.

Der Farbton der Haut wird von der Epidermis (Oberhaut) mitbestimmt. Histologisch wird die Epidermis in fünf Schichten unterteilt (stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum und stratum corneum). Für die Bildung des Melanins spielt das Stratum basale eine große

Rolle. Die Basalzellen haben die Funktion der Pigmentbildung (Dioxyphenylalanin wird zu Melanin unter Einwirkung der Dopa-Oxydase) (247).

Das Melanin ist bei den Weißen nur im Stratum basale vorhanden, bei Negern enthalten alle Epidermisschichten das Pigment. Das Pigment ist ein Schutz gegen zu starke Wärme- und Lichteinwirkung. Das Melanin wirkt wie ein Filter (234). Die Melanoblasten (eine besondere Zellart) führen bei Einstrahlung von UV-Licht mittels einer Phenolase (Tyrosinase) Tyrosin in Dihydroxyphenylalanin (DOPA) über, das über Dopachinon zu Melanin wird. Die Melaninbildung der Haut geht vor allem in den Basalzellen (Melanozyten) vor sich. Man schätzt ca. 1.000 Melanozyten/mm² (150).

Die weiße Haut dagegen läßt mehr Strahlung hindurch, da das Stratum corneum weniger stark pigmentiert ist als bei der dunkleren Haut (170;197). Der Schutz ist wesentlich geringer. Das für die weiße Haut verantwortliche Erythem kommt durch die Wellenlänge von 250 - 260 nm und 300 nm zustande. Der Krebs in sonnengeschädigter Haut entwickelt sich allmählich (234).

Hautkrebs entsteht bei den dunkel pigmentierten Individuen nur durch zusätzliche Traumen, z.B. chronische Beinulzera. Drei Hautkrebstypen, die Basalepitheliome, die Plattenepithelkarzinome und die Melanome, treten am häufigsten auf (169).

Bekannt sind Melanome, Tumoren der Haut, seltener der Schleimhaut. Sie gehen von pigmentbildenden Zellen aus. Das Melanom ist eine gelb bis schwarzgefärbte Geschwulst (195). Die Melanome metastasieren viel häufiger als Basaliome und Plattenepithelkarzinome (58). Sie zeigen ein schnelles infiltrierendes Wachstum und ulzerieren oft. Um den Zentraltumor können sich Satelitenläsionen herumgruppieren. Die Mortalitätsrate ist groß (195).

Melanome werden meist nicht an den sonnenbestrahlten Teilen gefunden. Es müssen noch weitere Faktoren, außer der

Sonne, eine Rolle spielen. Man beobachtet aber ein signifikantes Anwachsen in Gebieten mit höchster Sonnenbestrahlung (41;100;143).

Nach MITCHELL entsteht der Krebs in einer sonnengeschädigten Haut von einer stufenweisen (graduell) und manchmal einer "multizentrischen" Veränderung in den epidermalen Zellen. Veränderungen der Basalmembran und der oberflächlichen Haut sind typisch für die individuellen Läsionen. Ihre Bedeutung ist strittig. Die Basalmembran der Epidermis wird z.T. oder ganz von den epidermalen Zellen gebildet (163).

Melanome entstehen nur in Verbindung mit chemischen Karzinogenen und UV-Licht an der Haut von Hamstern und pigmentierten Mäusen (62;74;85;134).

Ein Basalzellepitheliom oder auch Basaliom genannt ist eine maligne Hautgeschwulst, die von den Basalzellen ausgeht (247). Das Basaliom ist der häufigste Hautkrebs bei der weißen Bevölkerung. Vor allem bei Menschen mit hellen Augen, heller Haut und ständigem Aufenthalt im Freien (83).

Basaliome treten hauptsächlich am Kopf und am Nacken auf. Sie sind z.B. am inneren und äußeren canthus (oculi temporalis et nasalis) sowie auf die postaurikulären Areale und andere relativ versteckte Orte konzentriert.

Diese Verteilung entspricht aber nicht der größten UV-Bestrahlung (225). Die Beobachtung zeigt, daß 1/3 der Basalzellkarzinome auch an den Stellen erscheinen, die wenig von den ultravioletten Strahlen getroffen werden. Die Vermutung liegt nahe, daß noch andere Faktoren eine Rolle spielen. Um welche Faktoren es sich dabei handelt, ist nicht bekannt (226). Das Sonnenlicht ist aber ein bedeutender Faktor für Ätiologie der Basalzellepitheliome beim Menschen. Basaliome treten vorwiegend in der Gesichtshaut älterer Menschen auf. Es sind infiltrierend wachsende, auch ulzerierende epitheliale Geschwülste. Die Basalzellepitheliome zeigen ein langsames Wachstum und metastasieren sel-

ten. Bei Tieren läßt sich diese Tumorart durch UV-Strahlen nicht erzeugen. Daher ist es noch nicht sicher, ob nur das Sonnenlicht für das Entstehen dieser Tumoren verantwortlich ist (58).

In USA beträgt der Hautkrebs 25 % aller malignen Erkrankungen. Er verursacht mehr als 5.000 Tote pro Jahr. In Nord-australien haben oder hatten 25 % der Männer über 65 Jahre einen oder mehrere Hautkrebse (208).

Das Plattenepithelkarzinom wächst vom Oberflächenepithel mit infiltrierend unregelmäßig gestalteten Epithelzapfen in das darunterliegende Bindegewebe ein (247). Diese Krebsart tritt hauptsächlich am Kopf und Nacken auf. Es handelt sich dabei um einen bösartigen, schnell wachsenden epithelialen Tumor. Oberflächlich ist das Karzinom ulzeriert. Es kommt bei Personen vor, die sich viel im Freien aufhalten. Sie sind an den Arealen, die der Sonnenbestrahlung am stärksten ausgesetzt sind, wie Kopf und Nacken, zu finden. Es ist wahrscheinlicher, daß das Sonnenlicht für das Entstehen der Plattenepithelkarzinome mehr verantwortlich ist als beim Basaliom. Diese Geschwulst läßt sich an Labor-tieren durch UV-Strahlen erzeugen. Das Plattenepithelkarzinom ist tatsächlich an dem meist bestrahlten Teil des Kopfes zu finden, z.B. "on the rim of the concha" (225).

Diese Tumorart ist auch bei den pigmentierten Rassen anzutreffen, seltener als bei der weißen Rasse. Sie sind dort weniger durch Lichtkrebs bedingt, als durch chemische Reizungen und Verletzungen (165;169). Die Plattenepithelkarzinome und Basaliome sind in Gebieten mit hoher Sonnenbestrahlung anzutreffen (100;225).

Dagegen ist Xeroderma pigmentosum eine seltene autosomale rezessive Erbkrankheit. Die Überempfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht bzw. ultraviolettem Licht wird dabei vererbt (9;187;218). Schon eine einmalige Lichtexposition kann Veränderungen der Haut an den belichteten Stellen hervorrufen (168). Fehlbildete Farbstoffe (Porphyrine) vermögen die Zelle zu sensibilisieren (218). Infolge der ge-

schädigten Haut bilden sich maligne Tumoren aus. Durch Sonneneinwirkung an den unbedeckten Arealen (vor allem an Händen, Unterarmen und Nacken) kommt es zu Entzündungen der Haut. Das klinische Bild ähnelt einer chronischen Röntgenstrahlenschädigung. Nach ihrem Abklingen treten Pigmentierungen, Atrophie, später Hyperkeratosen, Warzenbildungen auf u.a. (148;218). Die Präkanzerosen der Epidermis mit Übergängen in Spinaliome und Basaliome stehen im Vordergrund. Im Spätstadium sind Fibrome (gutartige Bindegewebsgeschwulst), Leukämie (maligne Erkrankungen des blutbildenden Systems) und Melanome zu erkennen. Die malignen Hautveränderungen sind ekto- (vom äußeren Keimblatt) und mesodermalen (vom mittleren Keimblatt) Ursprungs.

Bereits bei Kindern und Jugendlichen sind Veränderungen zu sehen, wenn es sich um homozygote Merkmalsträger handelt. Es bilden sich Metastasen aus. Die Patienten erreichen in der Regel nicht das dritte Jahrzehnt (148).

Der Mechanismus ist bei dieser Erkrankung noch nicht geklärt. Das Krankheitsbild des Xeroderma pigmentosum kann sowohl in weißen als auch in pigmentierten Rassen auftreten (71). Die Tumoren erscheinen innerhalb einer sehr unterschiedlichen Zeit (Monaten bis Jahren).

1.2 Röntgenstrahlen und Atombombenexplosionen (GAMMA-Strahlen und Neutronen)

Etwas anderes ist es bei den Röntgenstrahlen. Wie alle ionisierenden Strahlen in biologischen Objekten bewirken sie Veränderungen an den bestrahlten Arealen. Die karzinogenen Wirkungen der Röntgenstrahlen beobachtete man zuerst am Menschen (76). Durch Versuche mit Röntgenstrahlen an Tieren (Mäusen, Ratten u.a.) sind Ergebnisse bekannt, die eine hohe Karzinogenität der Röntgenstrahlen erkennen lassen. Früher wurden oft von schwangeren Frauen Röntgenfoto-
grafien angefertigt. Später ergaben umfangreiche Nachforschungen, daß strahlendiagnostische Maßnahmen an Schwangeren eine kanzerogene und mutagene Wirkung auf Feten haben

können, sogar Leukämie und Tumoren auslösen (201). Ungefähr 7 % der Leukämien im Kindesalter (bis zu 10 Jahren) werden darauf zurückgeführt (201;215). Die Tumorrates und die Mutationsrate sind direkt proportional zur Strahlendosis und ein Beweis für den strahleninduzierten, möglicherweise mutagenen Ursprung des Krebses (201). Nach STEWART sind 95 % der Krebse, die im fetalen Gewebe entstehen (endogene Krebse) spontane Mutationen, und 5 % der Mutationen sind durch Bestrahlung induziert (exogene Krebse) (216). An Feten sollte daher die intrauterin verabfolgte Strahlendosis 1 rad nicht überschreiten.

Wird das Becken der Mutter unter der Geburt geröntgt, so werden die Gonaden der Mutter mit 0,8 rad und der Fetus mit 0,17 rad belastet.

Die Gesamtdosis von 30 R an den Gonaden verdoppelt die natürliche Mutationsrate.

In der Zeit vom 7. - 36. Tag nach der Befruchtung rufen selbst geringe Strahlendosen bei einem menschlichen Embryo Entwicklungsstörungen hervor. Auch während des ersten Schwangerschaftsdrittels ist der Embryo sehr strahlenempfindlich. Ähnlich waren die Folgen nach den Atombombenexplosionen. Es lassen sich weitgehende Parallelen zwischen Röntgenstrahlen und den Strahlen der Atombombe (Gamma- und Neutronenstrahlen) vermuten. Eine Untersuchung an 205 japanischen Kindern, die in den ersten 3 Monaten ihres intrauterinen Lebens bestrahlt wurden, zeigt, daß bei 24 von ihnen angeborene Entwicklungsmißbildungen, wie u.a. Augendefekte, Pigmentverschiebungen und - besonders - die Mikrozephalie (161;194;223;245).

Man fand 7 Kinder mit Mikrozephalie und ein mongoloides Kind von 11 überlebenden Kindern, deren Mütter zum Zeitpunkt der Atombombenexplosion 1.250 m vom Hypozentrum entfernt waren (173;245). Eine weitere Studie beweist ebenfalls das erhöhte Auftreten von Mikrozephalie und von geistig retardierten Kindern, die innerhalb 1.200 m vom Hypozentrum in utero bestrahlt wurden. 9 von 11 Kindern, die in den ersten 15 Wochen bestrahlt wurden, kamen mit

"retarded head size" zur Welt; dagegen hatte keines von 20 Kindern, die sich außerhalb 1.800 m befanden, solche Schäden (117).

Über den Zusammenhang zwischen dem Verhältnis der Geschlechter in der Nachkommenschaft und der Strahlendosis der Eltern, die als Feten bestrahlt wurden, gibt es mehrere Studien. Einige stellen keine signifikanten Ergebnisse fest (117;121). Andere beobachten dagegen ein signifikantes Anwachsen der männlichen Nachkommen, wenn die Bestrahlung vor der 30. Woche des fetalen Lebens erfolgte (160).

Bekannter sind die Leukämien im Kindesalter. Es besteht eine lineare Beziehung zwischen der Bestrahlungsdosis und der Ausbreitung des Krebsrisikos für Kinder unter 10 Jahren. STEWART et al. beobachtete zuerst, daß durch Röntgendiagnostik Leukämie entstehen kann. Vergleicht man bestrahlte und unbestrahlte Gruppen von 1416 Kindern, so findet sich folgendes: Es starben doppelt so viele Kinder an Malignomen bis zum 10. Lebensjahr, die in utero bestrahlt wurden, als unbestrahlte. 6 - 7 % aller Todesfälle werden auf karzinogene Wirkung der intrauterinen Röntgenbestrahlung während der Schwangerschaft zurückgeführt (118).

Selbst kleinste Röntgenstrahlendosen verursachen Leukämien und andere neoplastische Krankheiten. Bei der kindlichen Leukämie dürfte die abdominale Röntgenuntersuchung der Mutter eine kausale Rolle spielen (162).

Bei den Kindern (unter 15 Jahren), die 1945 in Japan bestrahlt wurden und eine geschätzte Dosis von 100 rad und mehr erhielten, war besonders die akute lymphatische Leukämie angestiegen (215).

Kinder unter 10 Jahren waren dreimal häufiger dem Risiko, Krebs zu bekommen, ausgesetzt als andere im Alter von 10 - 19 Jahren (162).

Dieser Personenkreis könnte (1.500 m vom Hypozentrum entfernt) immer noch eine Strahlendosis von 95 R und eine Neutronendosis von 15 - 20 R erhalten haben.

JABLON konnte an Kindern unter 10 Jahren, die zum Zeitpunkt des Atombombenabwurfs mit mehr als 100 rad bestrahlt wurden, eine signifikante Erhöhung an Leukämieerkrankungen und Thyroidkrebs feststellen. Unter 1109 Kindern waren 8 Fälle anstatt 0,42. Die niedrigste Dosis für die Entstehung von Leukämie liegt zwischen 20-85 rem (162). Andere Krebstote waren 8 anstatt 1,1 und 5 Thyroidkarzinome. Erwartet wurden nur 2,2 (120). Ob für die Leukämie eine Schwellendosis existiert, ist nicht sicher zu beantworten. Möglicherweise kann selbst die niedrigste Strahlendosis eine Leukämie auslösen (227).

Dagegen ist in einer Studie von 22400 Kindern, deren Eltern während der Atombombenexplosion bestrahlt wurden, keine Anhäufung von Leukämie bekannt geworden (112).

Die Verwendung von Röntgenuntersuchungen stellen kurzfristige Emanationen dar. Bei Radionukliden ist der Mensch oft einer längeren Belastung ausgesetzt. Diese hängt von der zugeführten Dosis sowie der physikalischen und biologischen Halbwertszeit des Präparates ab (14).

Ähnlich wie durch Thorotrastdiol infolge von inneren Bestrahlungen es zu Kanzerisierungen kommt, sind durch Gaben von radioaktiven Substanzen wie Ra-224, Sr-90 (72) u.a. bei Mensch und Tier nach längerer Latenzzeit maligne Erkrankungen beobachtet worden.

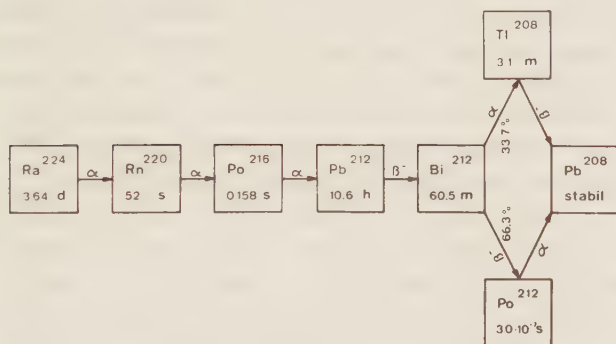
Gefährlich sind Radioisotopen, die eine lange Halbwertszeit besitzen und im Körper eingebaut werden.

1.3 Nuklide

Nach Inkorporation von Radium-224 treten osteoblastische Sarkome auf, die eine vom Skelettort abhängig unterschiedliche Differenzierung zeigen. Osteoblastische Zellen fehlen oft bei Tumoren im Kopfbereich. In den anderen Skelettbereichen sind Osteoblasten, Osteoklasten und Blutbildung zu finden (92).

Unter dem Namen PETEOSTHOR (Radium-224) erhielten ca. 2000 Personen das Medikament intravenös in der Zeit von 1944 - 1951 gegen Tuberkulose, und bis in die jüngste Zeit wurde es zur Therapie des Morbus Bechterew angewendet.

Das Radium-224 (Thorium X) ist ein kurzlebiges Alpha-strahlendes Radiumisotop. Seine Halbwertszeit beträgt 3,64 Tage. Es weist folgendes Zerfallsschema auf (91):



Zerfallsschema von Radium 224

(91)

Untersuchungen zeigen (211), daß der Anstieg der Knochentumoren bei den Patienten höher ist, die im jugendlichen Alter behandelt werden, als bei solchen, die erst im Erwachsenenalter Radium-224 erhalten. Bei Knochentumoren, die in der Jugend auftreten, handelt es sich sicherlich um eine kanzerogene Wirkung. Bei älteren Personen kann vielleicht ein kokarzinogener Effekt vorliegen (91). Für maligne Tumoren durch Radionuklide scheint eine Dosishöhe von 1200 - 1500 rad nötig zu sein. Keine Tumoren sind unter 1200 rad zu sehen. Über 1200 rad ist ein Tumorbefall von 40 % anzutreffen (192). Radium-224 scheint stärker onkogen zu wirken als Radium-226. Hier treten unter 1200 R keine Knochensarkome auf (91).

Werden Katzen mit Dosen von 100, 50, 25 μ Ci/kg Radiostrontium-89 (physikalische Halbwertszeit 54 Tage) 30 Tage lang

gefüttert, sind Sterblichkeit und Knochenmarksläsionen dosisabhängig.

Ultrastrukturelle Studien am Knochenmark bei vier Katzen ergaben degenerative Veränderungen an Mitochondrien von Plasmazellen und abnorme erythrozytäre Verläufer (231).

Genetische Schäden durch Strontium-89 sind stärker ausgeprägt als bei Jod-131 (7). Eine Myelofibrose können DUNGWORTH et al. (49) und HOWARD et al. (113) bei ihren Versuchen an anderen Spezies mit Radiostrontium sehen. Bei fünf Katzen finden sich eine Myelofibrose; bei sechs weiteren Tieren Metaplasien, vor allem in den Lymphknoten. Studien an Affen, Nagetieren, Hunden, Kaninchen und Schweinen, die intravenös, intraperitoneal oder auch oral mit Strontium-90 behandelt werden, werden Neoplasien am Skelett und am hämatopoetischen Gewebe beobachtet. Alle Tiere weisen hämorrhagische Erkrankungen unterschiedlichen Grades mit Hämorrhagien am Herzen, der Subkutis und den Eingeweiden auf (231). Die initiale Dosis für Radium-226 an Hunden beträgt 1400 rad (13). Für Plutonium-239 liegt sie bei 200 rad und für Strontium-90 wird sie auf 3300 rad geschätzt (14).

Künstliche langlebige Radioisotopen wie Strontium-90 und Cäsium-137 sind für den Menschen von großer Gefahr. So stellt der sogenannte Stratosphären-Fallout nach Atomwaffenexplosionen für die gesamte Bevölkerung eine zusätzliche Strahlenbelastung dar (225). Durch den direkten Fallout viele Monate nach der Explosion, gelangt das radioaktive Spaltmaterial Strontium-90 durch die Aufnahme aus dem Trinkwasser, den Pflanzen und die Tiere in den menschlichen Organismus. Das strahlungsfähige Spaltprodukt (z.B. Strontium-90) wird stärker vom kindlichen Organismus aufgenommen und in den wachsenden Knochen eingebaut. Diese Ablagerungen führen zu aplastischer Anämie, Leukämie und malignen Knochengeschwülsten, wobei die Kinder sensibler sind als die Erwachsenen (114;225).

Isotop	Strahlung (Art)	Halbwertszeit (physik.)	Organe (in denen sich das Isotop anreichert)	tierexperimentell erzeugte Tumoren (Lokalisation)
Phosphor P ³²	β	14,3 T	in allen Zellen, bes. Knochen und Nerven	Knochen, Leukämie, Haut
Strontium Sr ⁸⁹	β	54 T	Skelett	Knochen, Nase- und Mund- höhle, lokale Sarkome
Sr ⁸⁹	β	19,9 J		
Yttrium Y ⁹⁰	β	62 h	Skelett, Niere, Milz, Leber	Knochen, Kolon
Jod J ¹³¹	β, γ	8 T	Schilddrüse, Niere, Magen-Darm, Bronchien	Schilddrüse, Hypophyse, (Adenome)
Gold Au ¹⁹⁸	β, γ	2,69 T	Leber, Milz, Lunge, Knochenmark	Leber (Adenome)
Radon Rn ²²²	α	-	-	lokale Sarkome, Knochen
Thorium Th ²³²	α	1,65x10 ¹⁰ J	Leber, Milz, Lymphkno- ten, Skelett	lokale Sarkome, Milz, Lunge
Radium Ra ²²⁶	α, β, γ	1580 J	Skelett	lokale Sarkome und Kar- zinome, Knochen

teilweise nach (13)

Bei Strontium-90 beträgt die physikalische Halbwertszeit 19,9 Jahre und 28 Jahre mit dem Tochterprodukt Yttrium-60. Es sendet Beta-Strahlen mit einer Energie von 0,6 Mev aus.

Früher kam das Strontium-90 in der Natur nicht vor. Heute wird es beim Menschen nachgewiesen und im Skelett gespeichert. Tierversuche zeigen die gleichen Ergebnisse (225).

Hohe radiosensible Perioden bestehen ebenfalls in utero und postnatal. Das beweisen tierexperimentelle Untersuchungen mit dem kurzlebigen Radionuklid-Strontium-89. Werden täglich kleine Mengen von 0,1 μCi Strontium-89 an Mutterschweine über 105 Tage verfüttert (Dauer der Tragezeit), wird bei den Föten zehnmal soviel Radiostrontium wie im Uterus und in der Plazenta beobachtet, d.h. Strontium passiert auch die Plazenta. Außerdem besteht auch ein ungleichmäßiges Verteilungsmuster von Strontium bei Knochen und Weichteilen. Die Einlagerungshöhe von Knochen zu Weichteilen beträgt das Hundert- bis Tausendfache. Bei den Weichteilen sind im Muskel die niedrigsten und in den Lungen die höchsten Werte zu sehen. Es finden sich folgende Werte von Strontiumeinlagerungen in Weichteilen von älteren Schweinen in pCi/g Frischgewicht: Im Muskel 0,016 pCi/g, in den Lungen 0,081 pCi/g Frischgewicht.

Bei jüngeren: Im Muskel 0,052 pCi/g, in Lungen 0,192 pCi/g Frischgewicht. Eine Altersabhängigkeit der Radiostrontiumeinlagerung besteht auch bei den Muttertieren. Die jüngeren Tiere lagern größere Mengen Radiostrontium in den Knochen ein. (Die Versuchsreihe setzt sich aus zwei verschiedenen Altersgruppen zusammen) (241).

Auch die radioaktiven Stoffe wie Phosphor-32 und Gold-198 erzeugen Tumoren in Tierversuchen. Die physikalische Halbwertszeit von Au-198 beträgt 2,7 Tage.

Werden erwachsenen Albinomäusen 2 μCi Phosphor-32/g Körpergewicht intraperitoneal injiziert, können nach 10 Tagen an den kleinen Schilddrüsenfollikeln Schädigungen festgestellt werden. Oft sieht man 2-3 Zellkerne miteinander verklumpt (43). Bereits 1 Woche nach Injektion von 1,0 $\mu\text{Ci/g}$ Körper-

gewicht trägerstofffreiem Radiophosphor-32 bei einem Tag alten Mäusen, ist die Chromatolyse in den Kernen der Leber stark ausgeprägt. Nach drei Wochen sind zytoplasmatische Vakuolisierungen und Degranulierungen zu sehen (205). Wird Phosphor-32 parenteral gespritzt, treten bei Mäusen und Ratten Osteosarkome im ganzen Skelett auf (11;110). Hohe Strahlendosen über einen längeren Zeitraum erzeugen bei den Tieren Sarkome. Zu Nekrosen am Gehirn bei Kaninchen, Meerschweinchen, Mäusen und Frettchen kommt es, wenn Seeds (kleine Plättchen) aus radioaktivem Gold (Au-198-Seeds) sub- oder epidural in die Parietalgegend implantiert werden. Bei Strahlendosen von 5000 rad im Abstand von 5 mm sind an der Bestrahlungsstelle nach 8 Tagen scharf begrenzte Nekrosen zu sehen. Bei Dosen unter 1000 rad im Abstand von 5 mm sind keine sicheren Strahlenschäden am zentralen Nervensystem festzustellen.

Die nuklearmedizinische Diagnostik zur Schilddrüsenuntersuchung mit Jod-131 bei Kindern kann leicht eine Dosis von über 100 R erreichen. Daher sollte eine strenge Indikation für Therapie und Diagnostik bestehen. Andererseits darf das Strahlenrisiko nicht überschätzt werden. FEINE konnte eine Zunahme der Strumen bei Patienten, die im Kindesalter im Halsbereich bestrahlt wurden, feststellen. Maligne Erkrankungen traten nur in 2 Fällen auf (70). Schon nach einer einzigen Gabe von $5\mu\text{C/g}$ von Jod-131 kann die Schilddrüse völlig durch fibröses Gewebe ersetzt werden. In Mäusen treten nach Injektionen von $3-5\mu\text{C/g}$ von Jod-131 zytoplasmatische Vakuolen, Kernpyknosen, zelluläre Nekrosen, Zusammenbruch von Follikeln, Strumaoedeme und fibrinoide Nekrosen von kleinen Blutgefäßen auf. Chronische Bestrahlung von Jod-131 hinterläßt extreme Fibrosen und Follikeln mit atypischen Epitheloidzellen. Tumoren sind nicht zu sehen (222).

Die Bestrahlung des Körpers bei Inkorporation von Jod-131 ist inhomogen. Durch selektive Anreicherung der Schilddrüse wird sie zur inneren Strahlenquelle. Die Dosis ist hier am höchsten. Sie wird zu 90 % durch Beta-Strahlung und zu

10 % von der im Organ absorbierten Gamma-Strahlenenergie hervorgerufen. Der übrige Körper wird durch die Gamma-Strahlung aus der Schilddrüse belastet. Eine Ganzkörperbestrahlung mit Beta- und Gamma-Strahlen wird durch das im Blut zirkulierende Radiojod vor seiner Ansammlung in der Schilddrüse verursacht und außerdem durch die Verteilung der Schilddrüsenhormone im Körper unter Einbau von Jod-131 (114).

Einen relativ hohen Rn-22 (Radon)-gehalt der Luft in den Gruben zeigt eine erhöhte Lungenkrebsinzidenz. Der Einfluß synergistischer bzw. kokanzerogener Effekte wie Gesteinsstaub, Zigarettenrauchen und Abgase von Dieselmotoren verstärken das Krebsrisiko um das drei- bis fünffache bei Rauchern im Gegensatz zu Nichtrauchern (153). Eine Zunahme der Krebssterblichkeit ist mit steigender Strahlenbelastung verbunden, die zu einer Vermehrung des kleinzelligen, undifferenzierten Tumortyps führt, der 70 - 80 % ausmacht. Personen, die in Gruben mit hohem Radongehalt lange tätig sind, sind dem höchsten somatischen Strahlenrisiko ausgesetzt. Für die Strahlenbelastung der Lunge ist nicht die Inhalation des radioaktiven Edelgases Radon ausschlaggebend, sondern die potentielle Alpha-Energie (damit wird die gesamte Alpha-Energie benannt, die bis zum langlebigen Pb-210 RaD freigesetzt wird) der inhalierten kurzlebigen Zerfallsprodukte Radon-222:

Po-218 (RaA), Pb-214 (RaB), Bi-214 (RaC).

Sie beträgt für ein RaA-Atom 13,68 Mev und für ein RaB- oder RaC-Atom 7,68 Mev (124). Die Zerfallsprodukte des Radons sind Schwermetalle. Sie lagern sich an in der Luft suspendierte Staubteilchen an. Beim Inhalieren werden sie im Atemtrakt abgelagert. Wegen ihrer kurzen Halbwertszeit zerfallen sie, bevor sie herausbefördert werden. Das Epithelgewebe der oberen und mittleren Bronchien weist die höchste Strahlenbelastung auf, wie dosimetrische Untersuchungen bestätigen. Dabei kann die Betadosis im Vergleich zur Alpha-Dosis vernachlässigt werden (102;123;124;230).

Die Toxizität der einzelnen radioaktiven Elemente wie Ra-226,

Sr-90, Po-239 ist verschieden (14). Die meisten Radionukli-
den verursachen Tumoren im paranasalen Sinusbereich. Die
niedrigste geschätzte Radiumbelastung beträgt bei Patien-
ten mit Knochensarkomen 6,75 Mikrocurie und bei "maxillary
antral cancers" nur 1,23 Mikrocurie. Alpha-Strahler sind
effektiver als Beta-Strahler. Alpha-Strahler lagern sich
auf der Oberfläche des Knochens und sind toxischer, da von
den Zellen mehr Energie absorbiert wird als von den Mine-
ralien (192). Gemessen an der dominanten Letalität sind die
genetischen Schäden durch Radionuklide größer als durch ex-
treme Belastungen.

Radium-224 erzeugt dosisunabhängig (zwischen 5 und 100 $\mu\text{Ci}/$
kg) in 10 % Sarkome. Mit steigender Dosis von Radium-226
entstehen bis zu 85 % Sarkome. Für die Häufigkeit und Induk-
tion von Knochentumoren sind die initiale Dosisleistung
(die zwischen 40-80 rad pro Tag liegt), die Gesamtdosis und
die zeitliche Verteilung wichtig (91).

Bei Ra-224 wird das weibliche Geschlecht bevorzugt befal-
len (91;92). Es treten bösartige Tumoren wie osteoblasti-
sche, osteolytische und periostale Sarkome auf. Gutartige
Tumoren sind ossifizierende Fibrome (hauptsächlich im Kie-
ferbereich) und Osteome (91).

3.1 Thorotrast

Beim Thorotrast handelt es sich um ein Röntgenkontrastmit-
tel für die Angiographie, das in der Zeit von 1930 - 1950
weltweit angewendet wurde. Die Verträglichkeit war anfangs
sehr gut (129).

Die Nachteile einer solchen lebenslangen Inkorporation von
Thorium waren damals nicht genügend bekannt. Bereits 1930
wies WEISER (239) auf mögliche Schäden von Thorotrast hin,
die wahrscheinlich für mehrere Jahre unerkannt bleiben
würden. In den Jahren 1932 und 1937 warnte auch "the Council
on Pharmacy and Chemistry of the American Medical Associa-
tion" (50;51) vor den möglichen Gefahren von Thorotrast. Be-

nutzt wurde es noch bis in die 50er Jahre (63;210).

Thorotrast ist eine kolloidale Lösung. Sie besteht aus 25 % Thoriumdioxid, 25 % Dextran und 50 % Wasser. Die Partikelgröße beträgt 3-10 μ . Thorium und seine Zerfallsprodukte sind zu 90 % Alphastrahler. Außerdem senden sie noch zu 9 % Beta- und 1 % Gammastrahlung aus. Je Gramm und Sekunde werden 4390 - 26340 Alphapartikel abgegeben. Die Eindringtiefe in das Gewebe beträgt 40 μ (12). Die physikalische Halbwertszeit liegt bei $1,39 \times 10^{10}$ Jahren (106). Die biologische Halbwertszeit für den Menschen wird auf 400 Jahre geschätzt (127).

Die durchschnittliche Menge des Röntgenkontrastmittels, die verabreicht wurde, betrug intravasal 20 - 40 cm^3 , intrakavitär sogar 60 - 80 cm^3 (63). Das Thorotrast breitet sich sowohl lymphogen als auch hämatogen aus. Die Kontrastmittelablagerungen werden zu 70 % in der Leber (vor allem zuerst in den Kupfer'schen Sternzellen, nach Strahlungszerfall der Zellen in die Glisson'schen Dreiecke verlagert), zu 20 % in der Milz und zu 10 % im Knochenmark gespeichert. Ablagerungen von Thorotrast im Knochenmark beobachteten JANOWER et al. (127) sowie auch HEGER et al. (126).

Thorotrastlager in der Milz sind in der Nähe von Trabekeln, von Malpighischen Körperchen und im Bereich der Gefäße, entsprechend dem Verlauf großer Lymphbahnen, zu finden. Die Lymphknoten stellen Hindernisse für den Thorotrasttransport dar. So bleibt die Masse des Thorotrasts in der Leber und in der Milz liegen (221). Milz, Lymphknoten und Thorotrastome haben nach Röntgenübersichtsaufnahmen bei Thorotrastpatienten mindestens die gleichen, wenn nicht noch höhere Konzentrationswerte von Thorotrast als die Leber gespeichert. Deletäre Spätschäden sind bei Thorotrastpatienten vermehrt in Leber und Knochenmark, wenige in Milz, Lymphknoten und der Umgebung von Thorotrastomen zu sehen (236).



Mittlere Konzentration mit Streuung von Thorium-232 für 17 Organe und Gewebe in mg/g Gewebe (logarithmische Darstellung). Die Streuung ist zur besseren Übersichtlichkeit nur in einer Richtung eingezeichnet.

(236)

Thorotrastgranula finden sich in Retikulumzellen und Endothelien der Venensinus, aber auch frei in den Binnenräumen (221). Das Sternalpunktat bei den Thorotrastträgern war unverändert. Nach STECHER et al. (213) ist eine Vermehrung der binuklearen roten Vorstufen beschrieben worden.

Durch die inhomogene Verteilung des Thorotrasts in Leber, Milz und Knochenmark sowie die unterschiedliche Speicherung von Thorotrast in den Lymphknoten entstehen im retikuloendothelialen System (RES) hohe Schwankungen der Einzelwerte. Hier finden sich die höchsten mittleren Konzentrationen an Thorium-232 (237), sowohl in den Lymphknoten als auch in Milz, Leber und Knochenmark, unabhängig vom Injektionsort und der Injektionsmenge (166). In den Lymphknoten lagert sich das Thorotrast inselförmig ab. Es wird vorwiegend intrazellulär gefunden (236). Bei inkorporierten radioaktiv markierten Substanzen wird die Strahlendosis von

der chemischen Natur dieser Verbindung beeinflusst. Das metabolische Verhalten dieser Stoffe bringt eine verschiedene Anreicherung in den einzelnen Geweben mit sich. Nur so sind die lokalen Spitzendosen zu erklären.

Die Speicherorgane werden durch solch eine dauernde Alphastrahlung sehr belastet. Sie haben beim Durchtritt durch die Materie eine Ionisationsdichte, die 100 mal größer ist als die der Betastrahlen und 10000 mal so groß ist wie die der Gammastrahlen (67). Die geschätzte Dosis für die Leber variiert von 1 - 9 rad pro Woche, abhängig von der injizierten Thorotrastmenge. Auf diese Weise kann die Leber 1000 - 3500 rad, einige Gebiete nur 700 rad, andere dagegen bis zu 15000 rad in 20 Jahren erhalten, weil das Thorotrast sich inhomogen im Gewebe verteilt (238). Bei einer applizierten Menge von 20 ml Thoriumdioxysol mit einer Latenzzeit von 28 Jahren erhält das Knochenmark 300 rad. Berücksichtigt man, daß fast nur Alphastrahlung ausgesendet wird, entspricht das ungefähr 3000 rem (166). Zum Vergleich mit den Thorotrastträgern ist die maximal zulässige Dosis bei Ganzkörperbestrahlung für beruflich Exponierte 100 mrem pro Woche (1 rem = 1 rad x RBW). Für Alphastrahlen wird der RBW-Faktor = 10, d.h. rad x 10 = rem angenommen (96). Die Alphastrahlen sind um den Faktor 10 - 15 wirksamer.

Der Zusammenhang zwischen Dosis und Mutationsrate läßt sich noch nicht exakt beantworten.

Eine genaue Korrelation zwischen Chromosomenaberration und der Strahlenmenge konnte nicht abgeleitet werden (28). Chromosomenveränderungen werden bei allen Thorotrastpatienten gefunden (28;73).

Bei einer Einstrahlung von 30 - 80 rem verdoppelt sich die Mutationsrate. Eine Verdoppelung der Mutationsrate ist aber für den Menschen nicht tragbar, da die Erbauswirkungen zu große Folgen hätten. Man toleriert nur 1/10, das sind 4,5 rem für eine Generationsfolge von 30 Jahren. Das sind 0,15 rem pro Jahr als Toleranzdosis (98). Es ist nicht verwunderlich, wenn bei allen Thorotrastträgern die Chromosomenaberrationsrate erhöht ist (133). Als Minimum sieht man

3,5 Brüche pro 100 Zellen und als Maximum 76,4 Brüche an. Bei der Kontrollgruppe geht die Chromosomenbruchrate nie über 2 Brüche pro 100 Zellen hinaus. Chromosomenanomalien bei Thorotrastträgern müssen daher auf Strahlung von inkorpiertem Thoriumdioxid herrühren, die das langlebige Alpha-strahlende Thorium-228 enthalten.

Am Anfang der strahlenbiologischen Auswirkungen sind chemische und biologische Vorgänge zu setzen, so daß lebenswichtige Stoffe verändert und die biologische Antwort der Zellen in Bahnen gelenkt wird, die zu neoplastischen Transformationen führen (221).

Ein weiterer Faktor wird auf Thorotrast als Fremdkörper zurückgeführt. Vor allem ruft paravasal injiziertes Thorotrast eine chronische Fremdkörperentzündung hervor. Die Spätveränderungen werden der radioaktiven Strahlung zugeschrieben (23;221). Als Spätschäden bei einer durchgeführten Diagnostik mit dem Röntgenkontrastmittel Thorotrast treten Leberzirrhose (197), Haepatoma (197;210), Thorotrastoma (63;197), choloangiozelluläre Karzinome der Leber (197), Haemangioendotheliom (52;106), chronische myeloische Leukämie (129) und Sarkome (210) auf. Beim Thorotrastoma (pseudo-tumoröse, thorotrasthaltige Gewebsproliferation (221)) findet man zuerst nur ein fibrogenetisches Granulom vor (197).

Das Hämangioendotheliom ist eine unreife, von Blutgefäßen abgeleitete Geschwulst, die häufig bösartig (247) ist. Normalerweise ist sie sehr selten. Hier ist sie aber häufig anzutreffen.

Als Endzustand wird die Fibrose (Vermehrung des Bindegewebes) und die Vernarbung angesehen. Der Lymphknoten ist mit interzellulären Thorotrastablagerungen versehen. Er verödet. In der Leber werden die subkapsulären Lymphbahnen nicht mehr drainiert. Die physiologische Selbstreinigung der Leber wird blockiert (236). Im Lymphknoten und in der Milz geht der Organumbau viel schneller vor sich als in der Leber, wo er über Jahrzehnte dauert und oft in einer Leberzirrhose und einem Tumor endet. Parenchymatöse chronische bzw. subchronische Dystrophien und Geschwülste sind schwerwiegende

Nebenwirkungen des Thorotrasts (221). Kumulierende Strahleneffekte rufen häufiger das klinische Bild der Metastasierung hervor. Folgende generalisierte Spätschäden können auftreten, da die Strahlung sich auf den ganzen Körper auswirkt:

1. Multiple Thorotrastome im Sinne der generalisierten Thorotrastose.
2. Systemerkrankungen des hämatopoetischen Systems.
3. Metastasierende und maligne Thorotrastome (197).

Die Zahl aller Thorotrastträger wird auf 50.000 - 100.000 geschätzt. Da die Latenzzeit wegen des Dosis-Zeitfaktors sehr groß ist, sollten diese Personen ermittelt und untersucht werden. Die Zahl der Kranken, die durch das radioaktive Röntgenkontrastmittel geschädigt wurden, wird ansteigen (82).

Die Latenzzeit dieser Tumoren ist sehr lang, sie beträgt durchschnittlich 20 - 30 Jahre und in Ausnahmefällen sogar 35 Jahre. Da die Dosis kumuliert, steigt durch längere Latenzzeit gleichzeitig die Dosis an. Das Risiko für eine Tumorerkrankung sowie eine Metastasierung wächst. Metastasierungen treten erst sehr spät auf (129).

Morphologisch sind regelmäßig degenerative Kernpolymorphien und proliferative Gewebsveränderungen anzutreffen. Sie sind der mögliche Hintergrund, auf dem sich der Schritt zum malignen Gewächs ereignet (221).

1.4 Kombinierte Strahlenschäden

Das Zusammenwirken von Ganzkörperbestrahlung und Traumen jeglicher Art (wie z.B. Verbrennungen, mechanische Verletzungen usw.) wird als Kombinationsschaden bezeichnet.

In einzelnen Fällen kann der Kombinationsschaden größer sein als der reine Strahlenschaden. Bei den Atombomben-

abwürfen in Japan traten diese Schäden erstmalig auf. Die Wunden schienen bald zu heilen; kurze Zeit (ca. 1-2 Wochen) nach den Explosionen traten Verzögerungen im Wundheilungsprozeß auf. Wundinfektionen mit Verminderung der Granulationsbildung führen zu grauen, schmierigen Wundbelägen und Nekrosen. Hämorrhagien im Wundbereich sowie Petechien der Haut und der Schleimhäute sind zu sehen. Ein erneuter Temperaturanstieg, Durchfälle und Haarausfall sind die Folge. Erscheinungen, die man später als Strahlenkrankheit auslegt.

Die Versuchstiere bieten beim Kombinationsschaden ein schwer krankes Bild. Die Tiere sitzen unbeweglich im Käfig. Das Haar ist struppig und die Wunden scheinen zyanotisch.

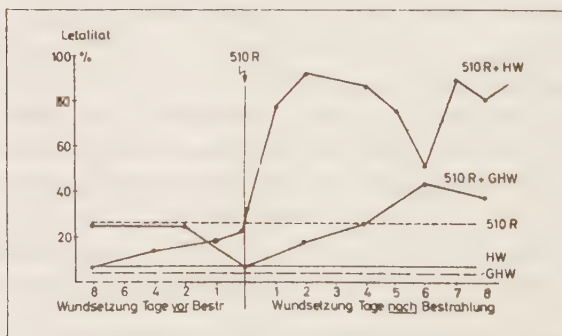
Erst spät wird man auf den Kombinationsschaden aufmerksam. Am Anfang steht der Strahlenschaden im Vordergrund. Man vermutet, daß andere hinzukommende Verletzungen eine Strahlenschädigung nicht wesentlich beeinflussen und es sich nur um ein Nebeneinander zweier vorhandener unabhängiger Krankheiten handelt. Erst ab 1955 führten umfangreiche und intensive Studien durch sowjetische Wissenschaftler auf diesem Gebiet zu wichtigen Erkenntnissen (159).

ANTIPINA und ZEMLOJANOJ (1) beobachteten bei histologischen Untersuchungen am Kaninchenknochen eine Störung des Ossifikationsvorganges. Damit dauert die Frakturheilung länger. Auf dem Höhepunkt der Strahlenkrankheit zwischen dem 8. und 19. Tag sind diese Vorgänge am deutlichsten (1). Die Verzögerung der Heilungsprozesse bei kombinierten Strahlenschäden führt zu enormen Gewichtsabnahmen (174). Dies kann auch bei strahlengeschädigten Patienten in Japan beobachtet werden. Es handelt sich hier um eine Strahlenkachexie (159).

Bei RAZGOROV (185) werden Hunde, Kaninchen und Meerschweinchen mit unterschiedlichen Dosen bestrahlt und die Tiere zusätzlich durch Schnittverletzungen und Quetschwunden von variabler Größe verletzt, wobei der Heilungsverlauf unter verschiedenartigen Kriterien beobachtet wird. Tiere, denen die Wunden steril exzidiert und vernäht werden, zeigen ei-

ne ungestörte Wundheilung. Die Strahlenkrankheit verläuft leicht. So erhöht eine Bestrahlung mit Röntgenstrahlen (bei LD10) und eine Kombination mit einer subletalen Verbrennung oder subletalen mechanischen Verletzung die Mortalitätsrate auf 95 - 100 %. Damit steigt die Gesamtmortalität auf das 6-19fache der Kontrolltiere an (200).

Wichtig ist bei kombinierten Strahlenschäden nicht nur die Höhe der Strahlendosis, sondern auch die Reihenfolge und der zeitliche Abstand der einzelnen Schädigungen (157). Am 1. - 3. Tag nach der Bestrahlung (z.B. mit 640 R) fällt der Granulozyten- und Lymphozytenwert ab. Zwischen dem 15. und 20. Tag, wenn das weiße Blutbild sich erholt, zeigen die Tiere mit zusätzlicher offener Rückenhautwunde eine überschießende Regeneration der weißen Blutzellen (35;157). Die Letalität beträgt 90 % bei den Tieren, wenn die Wunde zwischen dem ersten - fünften Tag bzw. 7. - 9. Tag einer Bestrahlung mit 510 R gesetzt wird. Wird die Wunde am 6. Tag geschaffen, so ist die Letalität nur 44 %. Eine Bestrahlung, die bereits innerhalb der ersten Stunden nach einer Operation oder an geschlossenen Hautwunden ausgeführt wird, senkt die Letalität wesentlich.



: Letalität männlicher Mäuse des Stammes „Radiologisches Institut Freiburg“ in Abhängigkeit vom Abstand zwischen Bestrahlung (510 R) und Wundsetzung. Offene Hautwunde (HW) und geschlossene Hautwunde (GHW) zum Vergleich.

Diese Erfahrungen sind in der Medizin für die chirurgisch-radiologische Therapie von malignen Erkrankungen bedeutend. Außer Verletzungen spielen auch andere Faktoren wie Pharmaka, Hitze, Hunger, Durst, Kälte, Beschleunigung, Schwerelosigkeit u.a. in den Experimenten mit bestrahlten Tieren eine wesentliche Rolle (157).

Beim kombinierten Strahlenschaden erhöht sich bereits am 6. Tage die Mitoseaktivität in der Milz auf den zweifachen Wert der Norm und bleibt bis zum 15. Tag bestehen. Die Mitoseaktivität liegt weit über den Werten des reinen Strahlenschadens (35).

Ebenso kann es durch den strahlengeschädigten Darm zu Infektionen kommen. Es bildet sich eine Bakteriämie aus. Bei hoher Strahlendosis überwiegt die Strahlenkrankheit mit all ihren Symptomen (157).

Wundinfektionen mit Verminderung der Granulationsbildung führen zu grauen, schmierigen Wundbelägen, Nekrosen und massiven Bakterieninfiltrationen. Leukozytenansammlungen, die üblicherweise das nekrotische Gebiet gegen die Umgebung abgrenzen, fehlen. Durch die Bestrahlung entsteht eine Agranulozytose (159).

Über den offenen Hautwunden kommt es zu ausgeprägten Wasser-, Elektrolyt- und Proteinverlusten. Beim Kombinationschaden ist die Summe der im Urin gefundenen Natrium- und Kaliumionen am höchsten (158). Im Serum ändern sich die Albumin- und Globulinverhältnisse. Der Nukleinsäure-, Kohlehydrat- und Mineralstoffwechsel werden gehemmt die Proteinsynthese ist gestört. Außerdem sind Veränderungen an den Organen mit innerer Sekretion (z.B. Thymus, Nebennieren, Hypophyse u.a.) zu erkennen, so daß der Hormonhaushalt umgestimmt wird (159). Es kommt zur Ansammlung von toxisch wirkenden Substanzen im Blut. Der Blutzuckergehalt ist erhöht. Der Kalium- und Natriumgehalt im Plasma sinkt ab. Die lokale und allgemeine Immunität des Organismus wird gemindert.

Die kurze Lebenszeit ist schuld daran, daß keine Magenkarzinome auftreten, da die Latenzzeit nicht lang genug ist. Die Tiere sind bereits tot, bevor sich ein Magenkarzinom ausbilden kann (229).

Als synergistische oder kokarzinogene Antwort könnte man das gehäufte Auftreten von Mammatumoren an Rattenweibchen bei der kombinierten Behandlung von dl-Ethionin (im Futter erhalten) für 5,5 Monate und einer Ganzkörperbestrahlung (einmalig mit 175 rad) am Ende von 18 Monaten interpretieren. Es scheint ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Prozentsatz der ganzkörperbestrahlten Ratten und der Höhe von Ethionin zu bestehen. Ethionin ruft hauptsächlich Leberkarzinome hervor. Die Kontrolltiere und solche, die eine lokale Bestrahlung der Leber erhielten, zeigen mit der Zunahme des Ethioninspiegels keine Erhöhung der Mammatumoren (220).

Lokale einmalige Bestrahlungen des Kopfes mit 500 oder 1.000 rad, die selbst keine Tumoren an Mäusen erzeugen, zeigen ein statisch signifikantes Auftreten von intramandibulären Karzinomen bei zusätzlicher mechanischer Schädigung (Implantationen von Nylonfäden oder Stahldraht in die Alveolarhöhle). Die kombinierte Behandlung ergibt mehr Tumoren als die Einpflanzung allein. Die Bestrahlung von 500 und 1.000 rad selbst induzierte keine Tumoren.

Implantationen in die Alveolarhöhle von Mäusen üben einen ständigen Reiz auf das "enamel-forming epithelium" schmelzbildende Epithel aus. Es entstehen Karzinome und mesenchymale Tumoren (Osteofibrome). Bei 500 rad sind Karzinome und alle Arten von Tumoren zu sehen. Bei 1.000 rad sind nur Tumoren, aber keine Karzinome anzutreffen (65).

EULERINK et al. erzielen einen eindeutigen kokarzinogenen Effekt bei lokaler Bestrahlung des Kopfes und chronisch mechanischer Reizung (Einpflanzung von Nylonfäden).

Überwiegt das mechanische Trauma, steht dieses Krankheitsbild im Vordergrund.

Eine erhöhte Zahl von benignen Tumoren wird bei männlichen Ratten festgestellt, die eine Ganzkörperbestrahlung mit Röntgenstrahlen von 280 R erhalten und zusätzlich hungern und dursten (189).

Maligne Tumoren treten bei diesen Versuchen nicht auf, da die meisten Tiere sehr bald verenden (159).

E. Strahlenschutz

Der medizinische Strahlenschutz hat die Aufgabe, den Arzt, den Patienten und dritte Personen vor ungewollten Wirkungen ionisierender Strahlen zu schützen.

Außer bei Inkorporation strahlender Substanzen ist für den Strahlenschutz die ionisierende Strahlung erst bei einer Energie von ca. 5 keV wichtig.

Die Strahlenanwendung ruft in der Medizin wegen ihrer Absorption im Gewebe eine Läsion hervor. Sie wird in der Strahlentherapie in gewissem Umfang angestrebt. In der Röntgen- und nuklearmedizinischen Diagnostik wird sie hingegen genommen.

Photo-, Compton- und Paarbildungseffekt sind für die Schwächung der Röntgenstrahlung verantwortlich.

Quantitativ läßt sich die Schwächung beim engen Bündel mit homogener Energie durch

$$J = J_0 \times e^{-\mu d}$$

beschreiben und graphisch darstellen.

J_0 ist die Einfallintensität, J die Intensität der Strahlung nach der Schwächung, d die Dicke der durchstrahlten Materie, μ heißt der Schwächungskoeffizient und hat die Dimension cm^{-1} .

Die lineare Schwächung setzt sich additiv aus Photo-, Comptoneffekt, Paarzeugung und klassischer Streuung zusammen:

$$\mu = \mu_{\text{ph}} + \mu_{\text{c}} + \mu_{\text{p}}$$

Um die Abschwächung von Röntgenstrahlen, ihr Durchdringungsvermögen, zu beschreiben, verwendet man den Begriff der Halbwertsschicht. Das ist die Schichtdicke eines Stoffes, bei der die einfallende Intensität auf die Hälfte verkleinert wird. Die Werte der Halbwertsschichten bei Röntgenstrahlen mit einer Wellenlänge zwischen 0,1 und 0,01 Å

liegen für Luft zwischen 50 und 100 m, für Wasser zwischen 4 und 10 cm und für Kupfer zwischen 3 und 15 mm, d.h. 3 mm Kupfer schwächen eine Röntgenstrahlung der Wellenlänge 0,1 Å auf die Hälfte (99).

Eine Röntgenschutzkleidung mit 0,5 mm Blei setzt die Intensität der einfallenden Strahlung auf weniger als 1 % herab (68).

Ein physikalischer Schutz kann durch Abschirmung der Strahlen mit strahlenabsorbierenden Materialien verschiedener Dicke erfolgen, z.B. genügen für Alphastrahlen Papier oder dünne Metallfolien. Dickere Metallbleche benötigt man für Betastrahlen. Für Röntgen- und Gammastrahlen werden Bleiplatten verwendet. Neutronen werden durch Paraffin, Bor, Graphit, Wasser u.a. wasserstoffhaltige Materialien absorbiert (141).

Eine weitere Sicherheit bringt die Entfernung von der Strahlenquelle. Hierbei verringert sich die Dosis umgekehrt zum Quadrat des Abstandes vom Strahlungsort (Abstandsgesetz) (144).

Ebenso trägt ein möglichst kurzzeitiger Aufenthalt im Strahlengebiet zum Strahlenschutz bei. Das bedeutet: Je kürzer die Strahlungseinwirkung ist, um so größer ist die Schutzwirkung.

Die Suche nach Substanzen, die gegen ionisierende Strahlen schützen, ist stark angestiegen (99).

In der Praxis spielt der Strahlenschutz eine bedeutende Rolle, da die Anwendung von Atomenergie zunimmt. Die Schutzmechanismen können physikalischer oder chemischer Art sein. Noch nicht alle Reaktionsvorgänge sind bekannt, die sowohl physikalischer, chemischer, biochemischer oder pathophysiologischer Art sein können, die durch Strahlen ausgelöst werden.

Die Strahlenwirkung auf gelöste Stoffe kann verringert werden, wenn noch andere Substanzen in der Lösung sind, die mit

ihr um die freien Radikale konkurrieren. Die direkte Stahlenwirkung wird hierdurch nicht beeinflusst.

So sind Substanzen bekannt, die Strahlenschäden beim Menschen verhüten können und durch sensibilisierende Substanzen die Erfolge der Strahlentherapie verbessern (114).

Neben Proteinen zeigen Thioaminosäure und -peptide, z.B. Zystein und Glutathion, Schutzwirkungen. Weiter sind Thioamine, wie das Zysteamin und das Aminoethylisothiuronium (AET) zu nennen (5). Bei Vorbehandlung mit 0,1 mg Zyan überlebten 75 % der Tiere, während keines der unbehandelten Kontrolltiere erhalten blieb (141). Auch die Gabe von Zystein wies eine Erhöhung der Strahlentoleranz auf. Untersuchungen an Hunden, Affen und Menschen zeigten, daß Zysteamin, vor allem Zystamin, wirksamer sei als Zystein (146). Gravide Ratten wurden mit einer fraktionierten Gesamtbestrahlung von 800 R bestrahlt, die in Einzeldosen von 40 R alle 24 Stunden erfolgte. Ein Schutz durch Zysteamin oder Zystamin wurde bei der Größe des Wurfs und beim Körpergewicht beobachtet. Auf die postnatale Sterberate wurde kein Schutzeffekt festgestellt (6). Für die Erhöhung der Strahlentoleranz bei Säugetieren wird das Vorliegen einer freien SH- und NH_2 -Gruppe im Schutzstoffmolekül angenommen (145). Es bestehen Unterschiede in der Schutzwirkung von Zystamin für die unterschiedlichen Dosisbereiche und für die jeweiligen Entwicklungsstadien der bestrahlten Keime. Je älter die Embryonen bei der Bestrahlung waren, desto stärker war die Gewichtsabnahme der Feten und um so schwerer die Mißbildungen. Die Schutzwirkung war bei 6 Tage alten Tieren am größten. Sie ging im Verlauf der Organogenese wieder zurück (137).

Die protektive Wirkung der SH- und NH_2 -Brüche (z.B. beim Zysteamin) kommt wahrscheinlich über eine Gewebshypoxie zustande, wenn eine genügende Konzentration am Wirkungs-ort vorhanden ist (36).

Bei 100 R sind am 12. Entwicklungstag keine äußeren Mißbildungen zu sehen. Bei 300 R weisen alle Feten Anomalien

auf, ob mit oder ohne Zystaminschutz. Unbehandelte Tiere zeigen nach 150 R bei 75 % der am 12. Tag bestrahlten Feten Oligodaktylien (Zehenanomalien) auf. Sie vermindern sich um 32 % nach Zystamingaben (137). Für erwachsene Tiere ist 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) ebenfalls eine gute Schutzsubstanz (4;146;156;217). Während der Neurogenese verhält sich Serotonin ganz anders. Hier bewirkt es sogar Keimschädigungen.

Ähnliche Erfahrungen wurden mit Zystamin im Verlauf der Keimentwicklung bei der Maus festgestellt. Geht man von einer LD_{60} aus, so tolerieren zystamingeschützte Tiere am 6. Entwicklungstag eine um 220 R erhöhte Dosis.

An 9 Tage alten Keimen begünstigt Zystamin bei sublethalen Dosen (200 mg Zystamin/kg Körpergewicht) Mißbildungen, wegen der gestiegenen Überlebenschancen. Bei geringen Dosen konnten die Mißbildungen unterdrückt werden. In mittleren Dosisbereichen wurde weniger die Auslösung, als vielmehr der Schweregrad der Entwicklungsentgleisungen beeinflusst (137).

Die Wirksamkeit eines Schutzstoffes wird durch den Dosis-Reduktions-Faktor (DRF) gekennzeichnet. Dieser Faktor stellt den Quotienten des Verhältnisses der Überlebensraten von behandelten zu unbehandelten Tieren 30 Tage nach der Bestrahlung mit LD_{50} dar. Für die verschiedenen Schutzstoffe liegen diese Werte von DRF für Tiere im allgemeinen zwischen 1,2 und 1,9 vor. Für Bakterien liegt der Wert für DRF zwischen 12-14 (141). Eine strahlenresistenz erhöhende Wirkung durch eine Injektion von 10 μ g Lipopolysaccharid (Escherichia coli und Salmonella minesota) pro Maus 24 Stunden vor der Bestrahlung ergibt einen Dosisreduktionsfaktor von 1,20, der geschlechtsunabhängig ist. Dagegen ergeben sich für Serotonin oder AET Werte für DRF über 1,5.

0,1 - 10 μ g Lipopolysaccharid (LPS) von E. coli intraperitoneal pro Maus injiziert vergrößert mit zunehmender Substanzmenge die Schutzwirkung. Der DRF war konstant im Bereich zwischen 10 - 100 μ g LPS pro Maus. Er betrug $1,20^{\pm 0,5}$. Bei Gabe 24 Stunden vor der Bestrahlung wird eine ma-

ximale Schutzwirkung erreicht. Die Wirkungsweise der Lipopolysaccharide bei der Bestrahlung im Organismus ist ungeklärt. Es ist offen, ob das Gesamtmolekül LPS oder nur ein Teil des LPS-Moleküls für die Schutzwirkung verantwortlich ist (146).

Ebenso beeinflußt die Hypoxie stark das Überleben der Versuchstiere. Ratten, die mit 300 R Ganzkörperbestrahlung einer 20 %igen oder einer 5%igen Sauerstoffatmosphäre ausgesetzt waren und nach 30 Tagen beobachtet wurden, zeigten folgendes Ergebnis: Keines der Tiere mit 20 % Sauerstoff überlebte, während in der anderen Gruppe (5% Sauerstoff) alle Tiere am Leben blieben (141).

Der Hypothermie (0,5 - 1,5°C) wird auch eine gewisse radioprotektive Wirkung zugeschrieben, was an der Hirnentwicklung von neugeborenen Mäusen bestätigt wurde (199). Das Dünndarmepithel gilt als besonders strahlensensibel (198). An Mitochondrien des Duodenmus konnte bei Hypothermie (die Rektaltemperatur betrug 6 - 8°C) ebenfalls die Strahlenempfindlichkeit herabgesetzt werden. Die Tiere erhielten eine einmalige Ganzkörperbestrahlung mit Röntgenstrahlen von 2.000 - 2.200 R. Der Dünndarm gehört zu den strahlensensibelsten Organen. Die Mitochondrien aber wiesen geringere Schäden auf als ohne vorausgegangene Unterkühlung. Es kommen z.T. rundliche, mäßig geschwollene Mitochondrien neben langgestreckten schmalen vor, deren Membran völlig intakt ist. An der Außenmembran der Mitochondrien sind keine Schäden zu sehen (104).

Der Mechanismus, der die Schutzwirkung bewerkstelligt, ist noch unbekannt. Es bestehen mehrere Hypothesen. Eine besagt, daß durch die Hypothermie die Stoffwechselaktivität vermindert wird. Eine Bestrahlung in dieser Phase hemmt die biochemischen Prozesse (31). Sie vermindert die Bildung toxischer Radikale und das Entstehen von weiteren zytotoxischen Stoffen (z.B. H_2O_2) aus diesen Radikalen. Auch der Wassergehalt in einer hypothermen Zelle ist reduziert, was nicht außer Acht gelassen werden darf. Im eingefrorenen Zustand ist der Strahleneffekt meist vermindert,

weil die Diffusion der freien Radikale behindert ist (104).

Durch Gabe des teilsynthetischen Flavonolglykosid 0-(Beta-Hydroxyethyl)-rutoside wird die Durchlässigkeit der Zellmembran herabgesetzt. Die Widerstandsfähigkeit der Kapillarwände wird erhöht und die Gefäßschädigung verkleinert. Die Überlebensrate bei Mäusen stieg von 31 % auf 56 % bei Verabreichung des Flavonoids nach dem Strahleninsult. In der Humanmedizin wird dieser gefäßstärkende Wirkstoff bereits seit einiger Zeit verwendet. Es wäre möglich, auf diese Weise das Strahlenrisiko zu vermeiden und Strahlenkranke erfolgreich zu behandeln (26).

Ein höherer Schutzeffekt kann erreicht werden, wenn ein Substanzgemisch aus zwei oder mehreren chemischen Verbindungen verabreicht wird. Die Schutzwirksamkeit kann potenziert und die Verträglichkeit gesteigert werden. Besonders wirksam erwies sich bei Ratten und Mäusen die Kombination von Acetylcholin mit Serotonin (145).

Dem Histamin wird auch eine Strahlenschutzwirkung zugeschrieben. Bradikinin wurde als Indikator zum Nachweis der Strahlenschutzwirkung des Histamins gewählt. Mit verschiedenen großen Zusätzen von Histamin (12, 24, 48 μg) ließen sich strahleninduzierte Aktivitätsverluste der Bradikininlösung (gemessen am isolierten überlebenden Ileum terminale des Meerschweinchens) in zunehmendem Maße verhindern. Ein vollständiger Strahlenschutz wurde bei einem Zusatz von 96 μg Histamin pro Millimeter Bradikininlösung erreicht. Bei gleichbleibender Dosis von 8.000 R. Der Strahlenschutzeffekt ist im Vergleich zur Zystein-Zyteamin-Gruppe erheblich kleiner (107).

Die Inaktivierung der Röntgenstrahlen wird wie folgt erklärt:

Durch Röntgenbestrahlung entstehen im Lösungsmittel (H_2O) die freien Radikale H^+ und OH^- . Es wird angenommen, daß die Radikale durch Diffusion zu den Bradikininmolekülen

wandern und sie verändern. Bei gleichbleibenden Strahledosen (8.000 R), gleicher Volumina der bestrahlten Lösungen (10 ml) und gleichbleibender Bradykininkonzentration ist die Anzahl der gebildeten freien Radikale konstant zu den inaktivierten Bradykininmolekülen. Durch Histamin-erhöhung werden die Histaminmoleküle in wässriger Lösung dichter angeordnet. Die freien Radikale werden dadurch schneller abgefangen. Diese reagieren mit den Histaminmolekülen ehe sie ein Bradykininmolekül (Konzentration 1 µg/ml) auf dem Diffusionsweg erreichen (200).

F.1 Karzinogenese

Scheinbar ungeschädigte Organismen können Träger rezessiver Mutationen sein. So können sich nach vielen Generationen durch das Zusammensetzen gleicher oder ähnlicher Defekte Miß- und Fehlgeburten ausbilden, die Erbleiden weiter verbreiten und zu Entartungserscheinungen führen, die z.B. der Beginn einer Karzinogenese sind (240).

Es ist anzunehmen, daß die Geschwulsthäufigkeit und die genetischen Mutationen proportional zur Dosis ansteigen. Die Latenzzeit der Tumorentstehung aber steht im umgekehrten Verhältnis. Genaue Angaben, ob es eine Schwellendosis für die krebserzeugende Strahlenwirkung gibt, liegen noch nicht vor. Hereditäre Faktoren spielen eine Rolle bei der Krebsentstehung, wie die unterschiedliche Reaktion der verschiedenen Tierstämme auf Strahlung beweist (227).

Um Tumoren hervorrufen zu können, muß die Dosis größer als $0,35 \times 10^4$ bis $0,4 \times 10^4$ erg/cm²/sec. sein.

Bleibt die Dosis unter dieser Grenze, ist die Erzeugung von Tumoren in ihren Systemen weniger wirksam. Bei einer Gesamtdosis von 9×10^8 erg/cm², aufgeteilt in 50 Bestrahlungen über 74 Tage - das war die kleinste Dosis in kürzester Zeit -, treten Tumore auf (20;22). Wird die Dosis erhöht und die Zeit verkürzt, so sind die Ergebnisse uneffektiver. Eine Unterbrechung der Bestrahlung für 30 Tage verzögert die Krebsentwicklung. Sie wurde nicht gestoppt. Der Prozeß wurde beschleunigt, als die Bestrahlung wieder neu aufgenommen wurde (22). Bei kleinen Dosen von $1,2 \times 10^6$ erg/cm² mit UV-Licht (280-320 nm) über mehrere Monate erzielt man Tumore. (Melanome), die durch histologische, elektromikroskopische und autoradiographische Methoden belegt werden konnten (58).

An haarigen Albinomäusen lassen sich keine Effekte auf das Karzinom-Sarkom-Verhältnis in der Größe der individuellen Dosis sehen. Die Zahl der epidermalen Karzinome vergrößert sich, wenn die Intervalle zwischen den Bestrahlungen her-

abgesetzt werden (94). Ionisierende Strahlung läßt Krebs dann entstehen, wenn das Gewebe ernsthaft geschädigt ist. Die Gefahr einer Krebsentstehung ist durch einmalige, übermäßige Strahlendosis weniger gefährdet als durch eine chronische, über einen längeren Zeitraum einwirkende Strahlung. Wegen ungenügender Schutzmaßnahmen waren früher in erster Linie Ärzte, Röntgenarbeiter und technisches Hilfspersonal gefährdet, die überwiegend einem beruflich bedingten Strahlenkrebs zum Opfer fielen. Heute werden therapeutische Strahlendosen für die Entstehung von Röntgengeschwüren und Karzinomen angeschuldigt. Eine lange Latenzzeit nach der Bestrahlung läßt immer neue Karzinome entstehen (135). Das Maximum wird bei geschädigten Kranken zwischen 4 und 10 Jahren nach der Bestrahlung beobachtet (215).

Andere Aussagen behaupten einen Anstieg an Ovarialtumoren nach einer Kurzzeitbestrahlung von 150 rad um ca. 45 %, während bei einer chronischen Bestrahlung die Ovarialtumoren ungefähr im Kontrollbereich bei 5 % liegen. Man kann dies aber nicht generell anwenden. Bestimmte Fraktionierungsmodi über einen längeren Zeitraum (einige Wochen) lassen die Inzidenz bei Hautkrebs höher ausfallen als bei einmaliger Bestrahlung. Dies ist vor allem bei Alpha-Strahlen besonders ausgeprägt. Bei abnehmender Dosis und Dosisleistung geht der antidrome Effekt zurück.

Eine einmalige Kurzzeitbestrahlung der Rattenhaut mit Röntgen- oder Betastrahlung zeigt ein karzinogenes Dosis-Optimum im Bereich von 2 - 5 krad, die Ovarialtumoren bei der Maus nach 60 Kobalt-Gamma-Bestrahlung 150 rad und für myeloische Leukämie der Maus bei 300 rad. Dicht ionisierende Strahlen lösen im allgemeinen eine exponentielle, d.h. im Bereich kleiner Strahlendosen eine lineare Dosisabhängigkeit aus.

Bei Leukämieerkrankungen der Überlebenden von Hiroshima lassen die Daten eine lineare Dosiswirkungsbeziehung bis zu 10 rad als richtig erscheinen. Die Kurve von Nagasaki, wo eine starke Gammabestrahlung stattfand, ist eher eine sig-

moide Dosiseffektkurve. Bei einer internen Bestrahlung durch 222-Radon (220-Radon) und ihrer kurzlebigen Zerfallprodukte im Atemtrakt ist sie inhomogen. Die Bestrahlung der Basalzellen in Trachea und Hauptbronchien ist geringer als die mittlere Alphadosis im Alveolarepithel infolge der starken Alpha-Absorption. In der Trachea und in den oberen großen Bronchien wird die Alpha-Energie in der Schleimhaut des Bronchialepithels absorbiert und biologisch unwirksam gemacht.

Besonders kritische Zellen für die Krebsentstehung sind in diesem Bereich die Basalzellen des Bronchialepithels. Für die Lungenkrebsentstehung ist die lokale Dosis in der Basalzellschicht des Epithels wichtig. Längs und senkrecht des Bronchialbaumes ist die Dosisverteilung in der Basalzellschicht inhomogen. Die maximale Strahlenexposition der Basalzellen liegt in den segmentalen und subsegmentalen Bronchien mit einer Dosis von ca. 20 - 40 mrad pro Jahr bzw. 200 - 400 mrem pro Jahr. Das entspricht dem zwei- bis dreifachen der mittleren Dosis im gesamten Bronchialbaum (125).

Versuche zeigen, daß Radium sich bevorzugt in mineralischen Knochensubstanzen (volume-seeker) ablagert, und Thorium sowie Plutonium finden sich an der Oberfläche der Knochenstrukturen (surface-seeker). Dies wurde an Versuchen bei Mäusen, Ratten und Hunden gefunden. Bei Plutonium beträgt die kleinste geprüfte und als wirksam befundene Skelettdosis 3 rad. Wird bei Alphastrahlen die RRW berücksichtigt, ergeben sich beträchtliche RBW-Werte.

Bei Ovarialtumoren der Maus und strahleninduzierter myeloischer Leukämie ist der karzinogene Effekt locker ionisierender Strahlen bei starker Protrahierung oder Fraktionierung der Dosis kleiner als bei einmaliger Kurzzeitbestrahlung.

Die Dosiswirkungskurve verläuft flacher bei Dosen von einigen rad pro Tag als bei einigen rad pro Minute, z.B. 1/2 Stunde Bestrahlungszeit (181).

Bei den Versuchsobjekten (Moleküle, Zellen, Versuchstiere) handelt es sich nicht immer um gleichartig reagierende Einheiten. Die Form der Dosiswirkungskurve ist daher bei den verschiedenen Dosen von einer hypothetischen Stufenfunktion sehr verschieden (114).

Wichtig ist außerdem die Frage, ob proliferierende Zellen (sich umwandelnde) mehr anfällig sind für die physikalische Karzinogenese als andere Zellen. So scheint z.B. die UVL-Karzinogenese ein vielstufiger Mechanismus zu sein (57). Wahrscheinlich wird jede Lichtdosis von der Haut registriert. Nur so können die Spätschäden bei Sonnenexponierten gedeutet werden. Damit hätten die UV-Strahlen auch eine Kumulationshäufigkeit wie die anderen ionisierenden Strahlen. Vor unkontrollierter Röntgenbestrahlung muß gewarnt werden. Als Folgezustände nach Gliedmaßenbestrahlung sind als erwiesen anzusehen:

1. Wachstumshemmung und
2. Entwicklung kartilaginärer Exostosen (86).

Nach POPP ist der erste Schritt der Strahlenkarzinogenese auf eine strahleninduzierte Excitonensprengung der Wasserstoffbrücken zwischen den DNS-Basenpaaren zurückzuführen. Die Zerstörung der Wasserstoffbrücken läßt nicht repairfähige Mutationen entstehen, die später Krebs auslösen können (176).

Ionisierende Strahlen induzieren Krebs im Menschen. Die Auswirkungen unterscheiden sich in der Art der Geschwulst, dem Alter des Bestrahlten und in der Bestrahlungsdosis (162).

So wirken die ionisierenden Strahlen infolge ihrer mutagenen Eigenschaften als Initiator. Die Umwandlung einer normalen Zelle in eine maligne erfolgt aus histochemischen und biochemischen Untersuchungen über mehrere Zwischenstufen. Durch Einfluß von Promotoren bzw. Kokarzinogenen entwickelt sich diese Zelle weiter. Hyperplasien oder benigne Tumoren können daraus entstehen. Progression und Selektion, bedingt durch zusätzliche Einwirkung von auslösendem Fak-

tor, lassen die autonome Geschwulst entstehen (91).

Lokale höhere Dosen von außen wirken direkt karzinogen. In der Zelle werden durch Bestrahlung mutagene Wirkungen ausgelöst, die eine Störung intrazellulärer Rückkopplungsmechanismen zur Folge haben können. Die Bestrahlung verändert das Gewebe, und der Tumor wird in diesem Bereich entstehen. Karzinogenese kann durch kanzerogene Agentien, z.B. Strahlen, entstehen, wenn sie das vom Signalfeld errichtete Steuerungspotential im Zellinnern irreversibel zerstören. Die normalen Zellen können die neuen Biosignale nicht einordnen. Die festgestellte Zelle antwortet mit einer außer Kontrolle geratenen Zellwucherung, die zum Krebs führt (177).

Die Tumorbildung wird durch Kokarzinogene erhöht (89). So ist das Krotonöl in Verbindung mit UV-Bestrahlung ein klassisches Beispiel für Kokarzinogenese.

Trägt man Krotonöl (Samenöl aus der Wolfsmilchpflanze *Croton tiglium*) auf den haarlosen Rücken einer Maus auf, so entsteht kein Tumor.

Wird Mäusen die haarlose Haut vor der UV-Bestrahlung mit 0,25 ml einer 0,5 %igen azetonischen Lösung von Krotonöl bepinselt, zeigen sie keine Tumoren. Folgt jedoch der Bestrahlung eine wiederholte Applikation von Krotonöl, so ist die Anzahl der Tumoren signifikant erhöht (181).

Der Krotonöleffekt hängt von der Art des Lösungsmittels ab. Die Lösung in Azeton ist viel wirksamer als die Lösung in Paraffinöl (z.B. sogar nekrotisierend), wenigstens bei der Maus (95). Man kann annehmen, daß der durch das kanzerogene Agens ausgelöste Vorfall in latenter Form während des ganzen Lebens erhalten bleibt (9). Ähnliche Ergebnisse sind an der Mäusehaut beobachtet worden, wenn vor der Bestrahlung die Haut mit Essigsäure (0,25 ml einer 0,5 %igen azetonischen Lösung von Essigsäure) oder Xylen vorbehandelt wurde und nach zwei Wochen den Tieren noch Krotonöl verabreicht wurde. Eine einmalige kurze UV-Expo-

sition produziert keine Tumoren. Sie steigt erheblich an, wenn der UV-Bestrahlung eine zweite Applikation mit Krotonöl folgt (61;181). Das Krotonöl bereitet für das später applizierte Karzinogen nur den Boden vor, um dann schneller ins Gewebe eindringen zu können und die maligne Entartung hervorzurufen. Krotonöl ist hier nur ein Promotor, aber ein sehr wirksamer (141).

Als Karzinogen wird eine Azetonlösung, die DMBA (100 µg/0,05 ml) enthält, einmalig haarlosen Mäusen appliziert. Strahlung allein kann karzinogen wirken und kann als Promotor (kokarzinogen) wirken.

4 Wochen später erhalten sie eine Bestrahlung mit Grenzstrahlen von 100 R, 3 x wöchentlich für 4,5 Monate und 5 x pro R über 7 Monate, bei einer Totaldosis von 20 500 R. Diese Kombination zeigt ein schnelles und kontinuierliches Wachstum und vermehrt tief eindringende maligne Läsionen.

Grenzstrahlen und DMBA verstärken die karzerogene Wirkung. Sie steigern die Tumorzahl und die Tumorgroße (59). Dies gleicht den Versuchen von DMBA und UV-Licht induziertem Krebs: sie bestätigen den additiven Effekt (58). Die einmalige Gabe von DMBA in Azetonlösung an haarlose Mäuse (von UV-Licht mit einer Wellenlänge von 280 - 320 nm) 6 Wochen vor der Bestrahlung mit 15.34×10^7 erg/cm² über 29 Wochen ruft eine signifikante Beschleunigung des Tumorer-scheins und der Tumorgroße hervor. Bei Vorbehandlung mit DMBA (7,12 - Dimethylbenzanthracen) und Bestrahlung mit ultraviolettem Licht erhöht sich das Auftreten von Tumoren. Es sind meist Plattenepithelkarzinome. Gelegentlich beobachtete man auch Lymphknotenmetastasen.

Der Effekt von DMBA-Behandlung und UVL hat zur Folge, daß die Latenzzeit kürzer ist, die Tumoren schneller wachsen und fast alle maligne sind (57).

Nach neueren Studien konnte die Beseitigung von Inhibitoren der Zellproliferation eine bedeutende Rolle bei der Karzinogenese spielen (30;119). Die chemischen und die UV-karzinogenen Wirkungen addieren sich. Der Prozeß der Karzinogen-

nese beginnt mit dem Anfangsinsult. Die ultraviolette Bestrahlung ist meist ein einleitendes Agens (181). Das Auftreten von Tumoren wird durch mehrere Faktoren gesteuert, die die Wachstumsvorgänge und die Differenzierung irreversibel schädigen, zum großen Teil durch Beeinflussung der Nukleinsäuren. Solche Faktoren bezeichnet man auch als Initiatoren - die Antwort als Promotoren oder Kokarzinogenese (195). Es sind dies verschiedene Einflüsse, z.B. Streß-Situationen, hormonelle Einflüsse, gewisse Lösungsmittel oder die Verzögerung oder die Blockierung von Entgiftungsvorgängen. Weiter gibt es pflanzliche Toxine, z.B. Zitrus- und Krotonöl, elementaren Schwefel, Viren oder chronische Traumatisierungen, um einige zu nennen.

1.1 Theorien der Kanzerogenese

Heute gibt es im wesentlichen vier anerkannte Theorien der Karzinogenese, die sich gegenseitig nicht ausschließen, teilweise ergänzen und von verschiedenen Vorstellungen ausgehen:

Die Mutations-, die genetische Regulations-, die Virus- und die Immunhypothese.

Bei der Mutationshypothese wird angenommen, daß stets eine Änderung des genetischen Codes (Mutation) für die maligne Transformation verantwortlich ist. Wesentliche Stützen sind das Philadelphia-Chromosom, auf das in dieser Arbeit wiederholt eingegangen wurde, ferner die Möglichkeit, Tierstämme gezielt herauszuzüchten, die spontan mit Sicherheit Tumoren bekommen. Es gibt schließlich Korrelationen zwischen der karzinogenen Wirksamkeit von Agentien und ihrer Mutagenität. Andererseits lassen sich bei den meisten menschlichen Tumoren bisher keine spezifischen Chromosomenaberrationen feststellen. Es gibt auch Agentien, von denen man die kanzerogene Wirkung nachweisen konnte, ohne die Mutagenität beweisen zu können, z.B. Methylcholanthren.

Die genetische Regulationshypothese sieht in der Aktivierung eines wesentlichen Enzyms, das für die Wachstumsregulation

verantwortlich ist, die Ursache für die Krebsentstehung.

Als Stützen werden charakteristischer h_2 - Proteinmangel in Hepatomen angesehen, ferner daß sich Karzinogenität und Bindungsfähigkeit an spezifische Proteine teilweise gut korrelieren lassen. Auch "Chalone", wachstumshemmende, zellspezifische, aber nicht spezie-spezifische wasserlösliche Biomoleküle - u.a. auch Glykoproteine - können als Hinweis dafür gedeutet werden, daß die Wachstumsregulation von Proteinen gesteuert wird. Es muß jedoch betont werden, daß menschliche Tumoren im allgemeinen überraschend geringe - oder keine - Änderung des Enzymmusters erkennen lassen.

Die Virushypothese sieht in latent vorhandenen Viren, die in das Genom eingebaut sind, die Ursache der Krebsentstehung. Stützen dafür sind das Epstein-Barr-Virus, das nachweislich das Burkitt-Lymphom beim Menschen auslöst, und eine Reihe Tumolviren bei Tieren. Endgültige Beweise stehen jedoch auch hier aus.

Die Immunhypothese postuliert in der allgemeinen Form, daß es ein Immunsystem gibt, das Tumorzellen inaktivieren kann. Erst dann, wenn dieses Immunsystem geschwächt wird, läßt sich Tumorzellwachstum eventuell feststellen. Tatsächlich sind tumorspezifische Antigene bekannt, und Spontanheilungen von Krebs lassen sich nur schwer ohne Mitwirkung eines eigenen Abwehrsystems erklären. Kanzerogene Agentien wirken auch immunsuppressiv. Die Rolle des Immunsystems ist auch heute noch unklar, zumal es Experimente gibt, die dem Immunsystem eher eine stimulierende als eine abwehrende Reaktion bei der Krebsentstehung zuweisen.

Nach all diesen Theorien läßt sich auch die Strahlenwirkung deuten. Es ist erwiesen, daß Strahlen, deren Energie den Wert von etwa 3,2 eV überschreitet, Krebs erzeugen können. Diese Strahlen wirken aber auch gleichzeitig mutagen. Auf diesen Aspekt ist in dieser Arbeit hingewiesen worden. Somit sind Strahlenkrebs und Mutationstheorie miteinander ver-

einbar. Aber auch die Viruskarzinogenese läßt sich in Einklang bringen mit der kanzerogenen Wirkung von Strahlen: Einmal dadurch, daß die Bestrahlung der auslösende Faktor für die Aktivierung latent vorhandener onkogener Viren sein könnte, zum anderen damit, daß - wie in einer neueren Arbeit aus unserem Institut hervorgeht (180) - Viren durch die Bestrahlung der DNS als deren Bruchstücke erst entstehen.

Die genetische Regulationshypothese ordnet den Strahlen eine zerstörende Wirkung auf die besagten wachstumsregulierenden Proteine zu. Sie erscheint ebenso unwahrscheinlich wie die Theorie selbst, die heute kaum noch Anhänger hat.

Daß Strahlen immunsuppressive Wirkungen auslösen, ist wohl bekannt und wurde auch in dieser Arbeit diskutiert.

Wir möchten an dieser Stelle auf neuere Entwicklungen auch zur Interpretation der Strahlenkarzinogenese hinweisen (178;179;180).

Autor	Dosis-Str.-Art	Dosis-rate	Bestrahlg. Teil Ganz	Tier-art	Geschl. m w	Alter	L-zeit	An-zahl	Nebenwirkung
Dorn (47)	Sonnenbestrahlung ständig		- ja	Katzen	m/w	-	5 1/2 Jahre	780	Plattenepithelkarzinom. Weiße Tiere waren anfälliger als Tiere mit schwarzem Fell. Zunahme der Tumoren im Alter. Meiste Tumoren an Haut, viel weniger an Ohren und an Nase.
Epstein (57)	UV-Licht 280-320 nm	$3,56 \times 10^5$ erg/cm ² Gesamt $15,34 \times 10^7$	- ja	haarlose Mäuse		7-8 Wo.	20-55 Wo.	135	Zahl der Tumoren nimmt bei zusätzl. Behandl. mit DMBA vor UVL-Bestr. stark zu. Vorbehandl. mit Azeton und UVL-Bestr. Tumorzahl etwas geringer. Keine Tumoren bei Azeton ohne Bestr.
Epstein (59)	Grenzstr. 12 kV 10 mA	15 R Gesamt 20.500 R	- ja	haarlose Mäuse		2 Mon.		133	Vorbehandlung mit Azeton oder DMBA mit Grenzstrahlen 75-90 % Epithelkarzinome. Azeton allein, ohne Bestr., keine Tumoren.
Epstein (58)	Sonnenbestrahlung ständig		ja -	Mensch			10-20 Jahre		Hautkrebs an Gesicht und Händen
Pound (181)	UV-Licht	250 W pro Min.		Mäuse	m	8 Wo.	15-35 Wo.	120	Vorbehandlung mit Krotonöl und UV-Bestrahlung treten die meisten Tumoren auf. Bei Vorbehandl. mit Essigsäure oder Xylen mit UV-Licht erheblich weniger.

Autor	Dosis- Str.-Art	Dosis- rate	Bestrahlg. Teil Ganz	Tier- art	Geschl. m w	Alter	L- zeit	Nebenwirkung
Essen (63)	Thorotrast Menge unbekannt	-	ja -	Mensch			26 J.	Thorotrasttumor der Leber
Janower (127)	Thorotrast i.v. Menge unbekannt	0,5 - 0,1 R pro Wo.	ja -	Mensch	m			Thorotrastom, Leberneoplasma, granulozytische Leukämie
Scheibe (197)	Thorotrast Menge unbekannt	-	ja -	Mensch	m	57 J.	30 J.	Leberzirrhose mit cholangiozellulärem Karzinom. Thorotrastablagerungen in Leber, Milz und Lymphknoten
Smoron (210)	Thorotrast i.v. Menge unbekannt	1-9 rad pro Woche	ja -	Mensch	w	60 J.	28 J.	Hepatom - Portale Areale geweitet durch breites Band von Bindegewebe, enthält chronisch entzündliche Zellen und Histiozyten, zahlreiche atypische Mitosen, Tumorzellen reich an endoplastischem Retikulum und Mitochondrien.
Smoron (210)	Thorotrast i.v. Menge unbekannt	-	ja -	Mensch	m	65 J. 50 J. 70 J. 70 J.	21 J. 22 J. 21 J. 22 J.	Cholangiom Hepatom Karzinom Sarkom

Autor	Dosis-Str.-Art	Dosis-rate	Bestrahlg. Teil Ganz	Tier-art	Geschl. m w	Alter	L-zeit	An-zahl	Nebenwirkung
Castanera (34)	Schnelle Neutronen von 12 MeV	einmalige subletale Dosis von 215-230 rad	- ja	Ratten	m	1 Mon. bis 3 Mon. bzw. 21 Mon.	489 Tage	-	1 Monat alte Tiere: Fibrome der Haut, Nierenadenome und Lungentumoren. 3 Monate alte Tiere: Adnextumoren, Nierenadenome, Lungentumoren, Tumoren der peripheren Nerven, Knochen, Brust, und Skelettmuskulatur. 21 Monate alte Tiere: Wenige Nierenadenome.
Cobb (40)	Mit 32-P imprägn. PVC-Platte	27,6 rad pro Min. 3,6 rad pro Min.	ja -	Ratten		5-7 Wo.	6-14 Mon.	100	Nach 18 Mon. 28 % Tumoren: Osteosarkome, Mammaadenome und Fibrosarkome sowie Lungenmetastasen.
Dev (43)	32-P	2µ Ci pro Körpergewicht	ja -	Ratten		5-7 Wo.	8 Mon.	100	Nach 18 Mon. 1 % Tumoren: Mammaadenome, Osteosarkome, Lungenmetastasen.
Dev (43)	32-P	2µ Ci pro Körpergewicht	- ja	Albino-Mäuse	m	Erw.			Bis 4. Tag normale Struktur. 8.-10. Tag: Pyknotische Kerne, 2-3 Zellkerne verklumpt im zerstörten Follikel. Bindegewebe in Thyreoidea oedematös.
Estable-Puig (64)	48 MeV Alpha-Partikel	1000 rad pro Min.	ja -	Ratte		3 Wo.	1 J.		Fibrosarkom (neoplastischer Fibroblast).

Autor	Dosis-Str.-Art	Dosis-rate	Bestrahlg. Teil Ganz	Tier-art	Geschl. m w	Alter	L-zeit	An-zahl	Nebenwirkung
Gössner (92)	224-Ra als Chlorid i.p.	5-100 μ Ci pro g Körpergewicht	- ja	Maus	m/w	3 bis 4 Wo.	18 Mon.	2000 500 Kontroll-tiere	Schädelbereich: spindelzelliger Tumor mit heterologer Ossifikation. Kiefersarkom- und Fibrom bei beiden Geschlechtern gleich. Osteoblastische Sarkome der übrigen Skelettbereiche mehr bei weiblichen.
Hulse (116)	204-Tl	-	- ja	CBA/H Mäuse	w	3 Mon.	2-3 J.	420	Maligne Dermalumore; Fibrosarkome, Plattenepithelkarzinome und benigne Hautumoren.
Olkowski (170)	60-Co	53 R pro Min.	- ja	Maus	w	Erw.		30	1/2 Std. nach Bestrahlung starke Zunahme Ac-Ph- und TPP-ase-Aktivität. Dehydrogenase (G-6-P und 6Ph D) sank nach Bestr., stieg nach 8-12 Std. wieder an. Verminderung der Phosphorylase-Aktivität schien irreversibel zu sein.
Ragan (184)	32-P 4 cm $\emptyset$	5000 rad pro Std.	ja -	Schafe	w	8 Mon.	9 J.	1	Fibrosarkom mit regionalen Lymphknotenmetastasen und Kerato-Akanthom.
Stajic (212)	5 KCi-60 Co	115 rad pro Min.	- ja	Ratte	m	215 ⁺ 15g		60	Signifikante Verzögerung aller Wundheilungsprozesse. Restorative Proz. laufen wie bei Kontrolltieren ab, wenn sie eingesetzt haben.

Autor	Dosis-Str.-Art	Dosis-rate	Bestrahlg. Teil Ganz	Tier-art	Geschl. m w	Alter	L-zeit	An-zahl	Nebenwirkung
Taylor (219)	226-Ra	9,18 μ Ci pro kg		Hund		16-17 Mon.			Pigmentverlust und Melanosis bei höheren Dosen, intraokulare Melanome bei niedrigen Dosen, meist im Ziliarkörper.
Ward (231)	89-Sr	25, 50 u. 1000 μ Ci pro Tag	- ja	Katze		9 Mon.		15	Sterblichkeit und Knochenmarkläsionen sind dosisabhängig. Hämorrhagische Krankheiten, Thrombozyto- und Leukopenien. Bakteriämie bei Dosen von 50 und 100 μ Ci. Degenerative Veränderungen in Mitochondrien. Atrophie des Thymus.
						2 Mon.		18	
Warren (232)	60-Co-Str. Draht impl.	durchschnittl. 150-250 μ C	- ja	Mäuse Ratten Hamster Meerschweinchen Kaninchen	m/w 1:1	Erw.		286 20 25 20 12	Spezifische Krebsrate variiert unter Tierarten, Lungenkrebs: Ratten 75 %, Hamster 8 %; 8 % bei dba-Mäusen, 25 % in C ₃ H und RAP-Mäusen. Osteogene Sarkome: 20 % Ratten, 15 % Meerschw., 25 % Kaninchen, keine in Mäusen und Hamstern.
Warren (233)	60-Co-Str.	0,062 rad pro Tag	- ja	Mäuse	m/w 1:1	9 Wo.			Hohe Leukämierate bei RAP-Mäusen, davon 60 % lymphatisch-, 23 % myologen-, 17 % andere Arten von Leukämie. Bei Kontrolltieren 7 % Leukämien.

Autor	Dosis- Str.-Art	Dosis- rate	Bestrahlg. Teil Ganz	Tier- art	Geschl. m w	Alter	L- zeit	Nebenwirkung
Casey (33)	32 MeV Protonen	280-180 rad einm.	- ja	Affen		2-3 J.		Bei 280 rad keine Veränderung. 560 rad Mammakarzinom. 990 rad schwere Spätschäden. Bei 1440 rad schwere Läsionen Subakute Fibrosen und Hautulzera.
Chaudhuri (35)	Rö.-Str. 230 kV bei 12 mA	145 R pro Min. Gesamt- dosis 510 R	- ja	Maus	w	8 Wo.		Beim Kombinationsschaden sinkt Mitosehäufigkeit unter 50 % bei reinem Strahlenschutz. Am 6. Tag steigt Mitose auf doppelten Wert der Norm. Bleibt bis 15. Tag erhöht.
Gaertner (80)	Rö.-Str. 200 kV 20 mA	100 R pro Min.	ja -	Ratte	m/w	0,5, 10, 20 Tage		0-ter Tag Medulla oblongata wenig verändert. Zellvermehrung im Gehirn gestört. 20.Tag Pyramidenbahn geschrumpft, oedematöse Auflockerung in weißer Substanz.
Gane (81)	Rö.-Str. 6000 rad	-	ja -	Mensch	m	75 J.	9	Spindelzelltumor in Zungen.
Gane (81)	Rö.-Str.	15-50 mg Ra	ja -	Mensch	m	34 J		Tumor mit Spindelzellen und Riesenzellen im Auge.
Gane (81)	Rö.-Str.	3000 rad	ja -	Mensch	w	43 J	14	Fibrosarkom mit Spindelzellen und Riesenzellen.
Gane (81)	Rö.-Str.	5500 rad	ja -	Mensch	m	34 J	9	Fibrosarkom mit Spindelzellen und Lungenmetastasen.

Autor	Dosis-Str.-Art	Dosis-rate	Bestrahlg. Teil Ganz	Tier-art	Geschl. m w	Alter m w	L-zeit	Nebenwirkung
Gane (81)	Rö.-Str.	4000 rad	ja -	Mensch	w		5	Fibrosarkom.
Gane (81)	Rö.-Str.	5300 rad	ja -	Mensch	w	22 J.		Fibrosarkom.
Gillia-vod (87)	Rö.-Str. 300 kV 20 mA	100 R pro Min.	- ja	Mäuse Ratten	m m	12 Wo. 10 Wo.		Genetische Strahlenempfindlichkeit. Ratte liegt zwischen Hamster und Maus. Dominat letale Mutationen nach Bestrahlung von Spermatozoen treten bei Ratten 50 % häufiger auf als bei Mäusen.
Gilly (88)	Rö.-Str. 180 kV 10 mA	40-60 R O.D. 260 R gesamt	ja -	Mensch	m	3 J.	15 J.	Malignes Schilddrüsenadenom. (Kleinfollikulär, teils solide bzw. papillär).
Feine (70)	Rö.-Str. 36 R	unter 100 R	ja -	Mensch	m/w	0-16 J.	17 J.	Strumenzahl erhöht. 1 Mamma-, 1 Uteruskarzinom.
Hägele (104)	Rö.-Str. 200 kV 20 mA	90 R pro Min.		Ratten	m/w	300 - 400 g		Bei Hypothermie 6-8°C rekt. Temp. Strahlensensibilität der Mitochondrien des Duodenalepithels ist herabgesetzt. Hemmung der humoralen Transporte der Radiotoxine, der Transport von Elektrolyten, Aminosäuren und Glukosemolekülen.

Autor	Dosis- Str.-Art	Dosis- rate	Bestrahlg. Teil Ganz	Tier- art	Geschl. m w	Alter	L- zeit	Nebenwirkung
Holdorff (109)	Ultraharte Rö.-Str. 33 MeV Rö.-Str. 200 kV	300 R Einzel- dosis 300-425 R Einzel- dosis	ja ja	Mensch Mensch	m m	57 J. 53 J.	30 Mon. 26 Mon.	Regressive Veränderungen, Nekrosen und Hyalinablagerungen im Gehirn. Zerebrale Strahlenschäden als eigentliche Todesursache. Ausgedehnte Mittelhirnnekrosen, Gliawucherung in der Umgebung. Nekrose und Nekrobiose der Ganglienzellen, Pseudokalablagungen.
Kolar (135)	Rö.-Str. 15 kV	38000 R	ja	Mensch	w	5 Mon.	15 J.	Plattenepithelkarzinom.
Koner- mann (137)	Rö.-Str. 150 kV 20 mA	84 R pro Min.		Mäuse	w	11-13 Wo.		Nach Bestr. am 3. Tag in allen Dosisbereichen 30 R bis 550 R überwiegend normale Feten. Mißbildungshäufigkeit unter 3 %. Bei 90 R liegt Keimerblichkeit bei 50 %. Nach Gabe von Histamin Schutzwirkung bei 3 u. 6 Tage alten Keimen am größten. Naht später in der Organogenese wieder ab. Im subletalen Bereich förderte Histamingabe Mißbildungen wegen erhöhter Überlebenschance.
Koner- mann (138)	Rö.-Str.	100 R pro Min.	-	Mäuse	w			1.-5. Tag p.c. beeinträchtigt das Überleben nach der Geburt nicht. Todesfälle desgeburten, neonatale Todesfälle steigen um 5 - 20 % 6.-13.Tag p.c. Säuglingssterblichkeit steigt bis 3. Woche auf 20% an. Steigerung intrauteriner Sterblichkeit (Forts. nächste S.)

Autor	Dosis-Str.-Art	Dosis-rate	Bestrahlg.-Teil Ganz	Tier-art	Geschl. m w	Alter	L-zeit	Nebenwirkung
Koner-mann (139) (Forts.)								75 % der Lebendgeborenen. 14-18.Tag p.c. bis 2 Wo. sterben 10-14 %, bis 4 Wochen nur 16 % der Jungtiere.
Kovacs (139)	Rö.-Str.	50 R pro Min. Summe 8000 R gesamt	ja	Ratte	m/w	300 ⁺ 30 g		3.Tag Hauptstücke geschädigt. 50.Tag Schädigung des Nierenparenchyms. 100.Tag Schwund der Hauptstücke, 150.Tag vollständiger Schwund des Nierenparenchyms. Keine regenerativen Erscheinungen erkennbar.
Kovacs (139)	Rö.-Str.	100 R pro Min. 8000 R gesamt	ja	Ratte	m/w	300 ⁺ 30 g		Bei 8000 R Drüsenepithel völlig zerstört. Regeneration beginnt bereits am 5.Tag aus verbliebenen Zellen. Geschwüre verschwinden bis 150.Tag. Regeneration noch nicht vollständig. Im Pylorusgebiet häufig chronisch-atrophische Gastritis.
Langendorff (146)	Rö.-Str. 150 kV 20 mA	100 R pro Min.		Mäuse	m w	28 ⁺ 25 ± 2g		Maximale Schutzwirkung bei Verabreichung von LPS-E. coli oder Salmonella minnesota 24. Vorbestrahlung mit LD 50/30 der Kontrolltiere erhöht sich Überlebensrate bei weiblichen Tieren von 50% ab 98%, bei männlichen von 50% ab 96 %. Wirksamkeit der Lipo (LPS) polysaccharide, unabhängig vom Geschlecht. Im Bereich 10-100 µg LPS pro Maus war der Dosisreduktionsfaktor konstant = 1,20 ± 0,05.

Autor	Dosis-Str.-Art	Dosis-rate	Bestrahlg. Teil Ganz	Tier-art	Geschl. m w	Alter Wo.	L-zeit	An-zahl	Nebenwirkung
Langendorff (147)	Rö.-Str. 150 kV 20 mA	85 R pro Min.		Mäuse	w	11-12 Wo.	-		Bei der Fetalperiode der F ₁ -Tiere ist der Einfluß auf Wurfhäufigkeit viel schwächer ausgeprägt, läßt aber eine starke Dosisabhängigkeit erkennen.
Maisin (155)	Rö.-Str. 300 kV 20 mA	100 R pro Min.	ja -	Mäuse		12-14 Wo.	-	150	3 Stunden nach Bestr.: Lungenzellen zeigen Veränderungen der Ultrastruktur, intestitiales Gewebe durch Oedeme getrennt. 6 Std. nach Bestr. Läsion starker. 2-7 Mon. nach Bestr. fast alle Mäuse tot. Ultrastruktur der Lunge: Anhäufung von myelinähnlichen Figuren, Zelltrümmern und fibrinähnlichem Material im Alveolenlumen. Vermehrung Makrophagen, Leukozyten, Plasmazyten. Über 7 Mon. ausgedehnte Sklerosen, Hyalinisierung der Alveolarsepten mit Läsionen in Kapillaren.
Messerschmidt (158)	Rö.-Str.	640 R	- ja	Ratten	m	8-9 Wo.	-	126	Bei Kombinationsschäden ist Summe der Na ⁺ und K ⁺ im Urin am höchsten, trotz reduzierter Nahrungszufuhr. Verluste an Wasser, Elektrolyten und Proteinen über offenen Hautwunden mit hohen Gewichtsverlusten verbunden. Serum - Kalium-Werte liegen bis 5. u. 7. Tag (Fortsetzung nächste Seite)

Autor	Dosis-Str.-Art	Dosis-rate	Bestrahlg. Teil Ganz	Tier-art	Geschl. m w	Alter	L-zeit	Anzahl	Nebenwirkung
Messerschmidt (158) (Forts.)									unter Werten der Bestr. Serumchlorwerte liegen über denen der Einzelschäden. Vom 4.-6.Tag nach Operation erhöhte Werte.
Pollard (175)	Rö.-Str. 250 kV 15 mA	40 R pro Min.	- ja	Ratten	m/w	30 T.	15 Mon.	24	Mamma-, Adenokarzinome, Adenome des Pankreas. Bei Fischer-Ratten; Bei Wistarratten; benigne Adenome des Pankreas, Leber- und Mamma. Bei Kontrolltieren keine Tumoren.
Reincke (189)	Rö.-Str. 200 kV	280 R	- ja	Ratten	m/w	120 T.		341	Hunger und Durst begünstigen Entstehung strahleninduzierter Tumoren. Männliche Tiere erkranken weniger.
Schildt (200)	Rö.-Str. 260 kV 10 mA	74 R pro Min.	- ja	Mäuse	m	65-85T.		1820	Anstieg der Todesrate bei allen Kombinationsschäden. Gesamtmortalität 6-19 mal höher als bei Kontrolltieren. 95-100% Mortalitätsrate, wenn mit Dosis LD ₁₀ bestrahlt und zusätzliche subletale Verbrennungen oder mechanische Traumen gesetzt wurden. Zeit zwischen Traumata 8-12 Tage. Im umgekehrten Falle beträgt die Mortalität bei Verbrennungen 40-45 %, bei mechanischen Verletzungen 5-25 %. Bei Kombinationsschäden Lebenszeit verkürzt.

Autor	Dosis-Str.-Art	Dosis-rate	Bestrahlg. Teil Ganz	Tier-art	Geschl. m w	Alter	L-zeit	An-zahl	Nebenwirkung
Senyszyn (206)	Rö.-Str. 250 kVp	250 R 8195 rad gesamt	ja -	Mensch	w	34 J.	23	1	Ausgedehnte Lungenmetastasen. Undifferenziertes Sarkom der Skapula.
	Rö.-Str. 220 kVp	Gesamt-dosis 1800R	ja -	Mensch	w	50 J.	7	1	Fibrosarkom der Axilla.
Stein (214)	Rö.-Str. 60 kV	Gesamt-dosis 5100 R	- ja	Mensch	w	23	11 Mon.	1	Pigmentierte Hautveränderungen. Chronische Radiodermatitis. Plattenepithelkarzinom nach Bestrahlung eines Naevus.
Vesellinovičs (228)	Rö.-Str. 230 kV 25 mA	40 rad pro Min.	- ja	Mäuse	m/w 1:1	1, 15 u. 42 T.			Kontrolltiere 5 % Tumoren, bestr. Tiere m/w 55 % = 55:87 % (höher durch Ovarialtumor). Am meisten waren maligne Lymphphome, Hepatome, Lungenadenome und Ovarialtumoren. Lungen-Ad. und maligne Lymphphome altersunabhängig. Hepatome nahmen mit Alter der Tiere bei Bestr. ab. Neugeb. und junge männl. Tiere entwickelten mehr Hepatome als weibliche. Andere Tumortypen = bei beiden Geschlechtern.

Autor	Dosis-Str.-Art	Dosis-rate	Bestrahlg. Teil Ganz	Tier-art	Geschl. m w	Alter	L-Zeit	An-zahl	Nebenwirkung
Wegner (235)	Rö.-Str. 180 kV 15 mA	100 R einmalig	- ja	Ratten	w	4 Mon.		45	Maximales Tumoraufreten zwischen 21-24 Mon.; Spindelzell-sarkom nach 13 Mon.; Fibroadenom nach 23-26 Mon.; Bestr. mit 100 R am 9. Graviditätstag führt zu 40 % Mißbildungen des Gehirns und Augenanlagen der F ₁ . F ₂ frei von Mißbildungen.
Zippin (248)	Rö.-Str. und Ra	23 Mgm rad 23-31 Mgm 32-54 Mgm rad	ja -	Mensch	w	55 J.		497	Bestr. als Therapie für Zervixkarzinom benutzt. Überlebenszeit nicht erhöht bei Vergl. mit Kontrollpers. im gleichen Stadium mit Zervixkarzinom. Leukämie nicht gesehen.

1.3 Disputation

Die umfangreiche und vielfältige Phänomänologie der biologischen Strahlenwirkung läßt nur schwer einen einheitlichen Zusammenhang der verschiedenen Strahleneinflüsse auf biologische Systeme erkennen und legt - im Gegensatz dazu - die Vermutung nahe, daß jede Strahlenart, jede Strahledosis, jede Energie individuell unterschiedliche Effekte in einem breiten Wirkungsspektrum hervorrufen kann. Die Aufgabe, eine einzige Ursache für Strahlenkrebs zu erkennen, erscheint von vornherein unlösbar. Dazu trägt zusätzlich bei, daß biologische Systeme in ihrer Reaktion auf äußere Einflüsse bisher wenig, wenn nicht überhaupt nicht verstanden sind. So verwundert es nicht, daß erste Ansätze, die Strahlenwirkung zu deuten, über die Energieabgabe gingen. Begriffe wie "absorbierte Energie- oder Ionendosis", LET, RBW zeigen deutlich diesen Trend. Immer wieder mußte man feststellen, daß derartige Versuche zur Erklärung der Strahlenwirkung nicht ausreichen.

So gibt es keine Dosis, von der an mit Sicherheit Strahlenkrebs erwartet oder - umgekehrt - ausgeschlossen werden kann. So erzielt man mit gleichen zugeführten Energiebeiträgen durch verschiedene Strahlenarten unter Umständen völlig verschiedene biologische Wirkungen. Als Beispiel sei erwähnt, daß 5000 rad, in Form von natürlicher Wärmestrahlung zugeführt, überhaupt nicht wahrgenommen werden können, während sie als Ganzkörperdosis einer Röntgenapplikation mit Sicherheit zum Tode des Menschen führen. Ferner wissen wir, daß zeitliche Fraktionierung erhebliche biologische Effekte bedingen kann, die in ihrer Ursache noch teilweise völlig unverstanden sind. Wir können zusammenfassend folgendes daraus schließen:

- 1) Die Strahlenwirkung ist neben der Höhe der absorbierten Energie abhängig von verschiedenen spezifischen Wechselwirkungen der Biomoleküle in der Zelle, die durch äußere Einflüsse und die Zellart selbst und ihren biologischen Zustand stark variieren können.

- 2) Nach allem, was wir gefunden haben, scheint die Strahlenwirkung auf die DNS der ausschlaggebende Faktor überhaupt zu sein. Wie ein roter Faden zieht sich immer wieder der direkte oder indirekte Einfluß der DNS-Schädigung durch die gesamte Arbeit.

Wir schließen uns deshalb letztlich der Auffassung an, daß die karzinogene Wirkung von Strahlen jeder Art auf - vermutlich - die Mutation der DNS zurückzuführen ist. Neben der Konstanz der kritischen Energie bei 3,2 eV, die unabhängig von der untersuchten Art ist, sprechen dafür: die nachgewiesenen Mutationen, die Rolle des Repairsystems und die Unabhängigkeit des Effekts von jeglicher Strahlenart. Es gibt nichts, was dagegen spricht. Außerdem haben wir auf Deutungsmöglichkeiten hingewiesen.

G. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit über die Ursachen des Strahlenkrebses werden die biologischen Wirkungen der Strahlen im Hinblick auf diese Fragestellung untersucht.

Dabei werden molekulare Aspekte, Strahlenwirkungen auf Zellbestandteile, die Zelle und Organismen geprüft. Ferner werden die Strahlen nach ihrer Qualität (Strahlenart und -energie) und nach ihrer Quantität (Dosis) aufgeteilt und nach diesen Aspekten auf ihre Karzinogenität hin betrachtet.

Die Entgleisung ins Krebsstadium kann durch eine Anzahl kleinerer Störungen zustande kommen, die - falls sie allein vorkämen - nie einen solchen Effekt auslösen könnten. Dieses multifaktorielle Geschehen erschwert eine eindeutige Zuordnung und wird genaustens analysiert.

Die Untersuchungen zeigen, daß der Strahlenschädigung der DNS zweifelsohne die entscheidende Bedeutung bei der Karzinogenese zukommt:

So gibt es keinen Strahlenschaden, bei dem eine Mutation ausgeschlossen werden kann, und so gibt es kein Ereignis, bei dem die Rolle des Repairs von vornherein vernachlässigbar ist.

Neuere Untersuchungen kommen zum Schluß, daß die Tumorgene-se eine irreversible Störung der interzellulären Kommunikation darstellt, die letztlich auch auf die Wachstumsregulation im Zellverband verantwortlich ist.

Strahlenkrebs wäre unter diesem Aspekt ein irreversibler Eingriff in diese Kommunikation und letztlich nur aus informationstheoretischer Sicht erklärbar. Dafür gibt es in der Tat genügend Anhaltspunkte. Zusammenfassend muß jedoch festgestellt werden, daß die molekularen Mechanismen, die zu Strahlenkrebs führen, aufgrund der bisherigen Untersuchungen nicht schlüssig und zwangsläufig abgeleitet werden können.

Die Untersuchung kommt ferner zu dem Ergebnis, daß die Aufklärung des Strahlenkrebses keine Frage individueller oder speziesspezifischer Gesichtspunkte darstellt. Ebenso ist nicht zu erwarten, daß verschiedene Strahlenarten verschiedene Arten von Strahlenkrebs hervorrufen können, sondern daß Strahlenkrebs letztlich auf eine universelle Einwirkung an einen bestimmten Rezeptorbereich der Zelle zurückgeführt werden muß. Nach allem Dafürhalten ist dieser Rezeptorbereich die DNS.

H. Literaturverzeichnis

1. ANTIPINA, A.N.; A.G. ZEMLOJANOJ:
Die allgemeine morphologische Charakteristik
der Heilung offener Frakturen bei Strahlen-
krankheiten.
Med.-Radiol. 1 (1957) 70-79
2. ASHWOOD-SMITH, M.J.; B.A. BRIDGES:
On the sensitivity of frozen micro-organisms
to ultra violet radiation.
Proc. roy. Soc. Edinb. B 168 (1967) 194
3. BABBEL, D.; W. LIERSE; H.D. FRANKE:
Die Vulnerabilität des Meerschweinchengehirns ge-
genüber konventionellen Röntgenstrahlen während
der Postnatalzeit.
Strahlentherapie: 145 (1973) 325-333
4. BACQ, Z.M.:
Chemical protection against ionizing radiation.
Ch.C. Thomas Publ, Springfield, Ill. USA (1965)
5. BACQ, Z.M.; P. ALEXANDER:
Fundamentals of radiobiology.
Oxford-London-New York-Paris
Pergamon Press (1955)
6. BAEV, I.; A. BAIRAKOVA; D. BENOVA:
Prenatal fractionated X-irradiation and
chemical radiation protection.
Strahlentherapie: 144 (1972) 477-482
7. BAEV, I.; A. BAIRAKOVA; D. BENOVA; G. VASSILEV:
Genetic effects of radioactive isotopes.
Dominant lethals from strontium 89 or iodine
131 in rat spermatogonia.
Strahlentherapie 144 (1972) 338/42
8. BAUCHINGER, M.:
Cytogenetische Untersuchungen an Lymphozyten
nach Bestrahlung.
In: Kärcher, Streffer: Die Strahlenwirkung
auf das Lymphsystem.
Springer-Verlag (1974) 13-22
9. BAUER, K.H.:
Das Krebsproblem.
2.Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen,
Heidelberg (1963)
10. BENDER, M.A.; P.C. GOOCH:
Persistent chromosome aberrations in irradiated
human subjects.
Rad. Res. 16 (1962) 44-53

11. BENSTED, J.P.; N.H. BLACKETT; L.F. LAMERTON:
Histological and dosimetric considerations of
bone tumour production with radioactive
phosphorus.
Brit. J. Radiol. 34 (1961), 160-175
12. BICHSEL, H.:
Charged-particle interactions.
In: Radiation Dosimetry 2nd ed., Frank, H.
Attix and William, C. Roesch, Eds., New York,
Academic Press Inc. (1969) 157-228
13. BLAIR, H.A.:
Radiation dose - time relations for induction
of bone tumors in the dog and skin tumors in
the rat.
Radiat. Rest. 34 (1968) 501-522
14. BLAIR, H.A.:
Radiation dose- relations for induction of
osteosarcoma in mice and dogs and their bearing
on maximal permissible Burden of 90 Sr in Man.
Health Hphysics, Pergamon Press (1972) Vol.23,
759-765
15. BLOOM, A.D.; S. NERIISKI; N. KAMADA et al.:
Cytogenetic investigation of survivors of the
atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki.
Lancet 2 (1966) 672-674
16. BLOOM, A.D.; S. NERIISHI; A.A. AWA et al.:
Chromosome aberrations in leucocytes of older
survivors of the atomic bombings of Hiroshima
and Nagasaki.
Lancet 2 (1967) 802-805
17. BLOOM, A.D.; S. NERIISHI; N. KAMADA; T. ISEKI:
Leucocyte chromosome studies of adult and in
utero exposed survivors of Hiroshima and Nagasaki.
"Human Radiation Cytogenetics", 136-143.
Hrsg.: Evans, H.J.; W.M. Court Bron, McLean,
A.S.; North Holland Comp. Amsterdam (1967)
18. BLOOM, A.D.; S. NERIISHI; P.G. ARCHER:
Cytogenetics of the in utero exposed of Hiroshima
and Nagasaki.
Lancet (1968) II., 10-12
19. BLUM, H.F.; S.W. LIPPINCOTT:
Carcinogenic effectiveness of ultraviolet radiation
of wavelength 2537 A.
J. Nat. Cancer Inst. 3 (1942) 211
20. BLUM, H.F.:
Effect of intensitivity on tumor induction by
ultraviolet radiation.
J. Nat. Cancer Inst. 3 (1943) 539-543

21. BLUM, H.F.:
Review: Sunlight as a causal factor in cancer of the skin of man.
J. Nat. Cancer Inst. 9 (1948) 247-258
22. BLUM, H.F.:
Carcinogenesis by ultraviolet light.
Princeton Univ. Press, New Jersey (1959)
23. BRADY, L.W.; D.E. CHANDLER; R.O. CORSON; J. CULBERSON:
Pervasculat extravasation of thorotrast. Report of a case with eleven-year follow-up.
Radiology 74 (1960) 392-396
24. BRIZZEE, K.R.:
Quantitative histological studies on delarged effects of prenatal X-irradiation in rat cerebral cortex.
J. Neuropath. exp. Neurology 26 (1967) 584-600
25. BRIZZEE, K.R.; L.A. JACOBS; C.J. BENCH:
Histologic effects of total-body X-irradiation in various dose fraction patterns of fetal cerebral hemisphere.
Radiat. Rest. 31 (1967) 415-429
26. BRÜCKNER, V.:
Therapie des Strahlenschadens bei Mäusen mit 0 - (β -Hydroxyäthyl)-rutoside.
Strahlentherapie 145 (1973) 731-734
27. BUCKTON, K.E.; P.G. SMITH; W.M. COURT BROWN:
The estimation of lymphocyte lifespan from studies on males treated with X-rays for ankylosing spondylitis.
In: "Human Radiation Cytogenetics" p.106-114 (1967)
Hrsg.: Evans, H.J.; W.M. Court Brown; A.S. McLean
28. BUCKTON, K.E.; A.O. LANGLANDS; G.E. WOODCOCK:
Cytogenetic changes following thorotrast administration.
Int. J. Radiat. Biol. 12 (1967) 565-577
29. BUCKTON, K.E.; G.W. DOLPHIN; A.S. McLEAN:
Studies of chromosome aberrations in culture of peripheral blood from men employed at UKAEA establishments.
In: "Human Radiat. Cytogenetics" 174-182 (1967)
Hrsg.: Evans, H.J.; W.M. Court Brown; A.S. McLean
30. BULLOUGH, W.S.; E.B. LAURENCE:
Epidermal chalone and mitotic control in the VX₂ epidermal Tumor.
Nature 220 (1968) 134-135
31. BÜCHNER, F.:
Allgemeine Pathologie.
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1966)

32. BÜCKER, H.; G. HORNECK:
Untersuchung über die Wirkung von Vakuum und
Strahlung auf *Escherichia coli*.
Biophysik. 6 (1969) 69
33. CASEY, H.W.; P.S. COOGAN; J.E. TRAYNOR:
Late effects of 32 MeV proton irradiation in
primates.
Radiation Research. 39 (1969) 634-642
34. CASTANERA, T.J.; D.C. JONES; D.J. KIMELDORF; V.J. ROSEN:
The effect of the age at exposure to a sublethal
dose of fast neutrons on tumorigenesis in the male
rat.
Cancer Research. 31 (1971) 1543-1549
35. CHAUDHURI, J.P.; O. MESSERSCHMIDT:
Untersuchungen über Kombinationsschäden.
Strahlentherapie: 136 (1969) 733-737
36. CHONE, B.:
Strahlenbiologie und Strahlenpathologie.
In: Kurs.: Radiologie und Strahlenschutz
Becker; Kuhn, H.M.; Wenz, W.; Willich, E.;
Heidelberger Taschenbücher Bd.112, Springer Verlag
Berlin, Heidelberg, New York (1972) 21-36
37. CLEAVER, J.E.:
Defective Repair-Replication of DNA in xeroderma
pigmentosum.
Nature (Lond.) 218 (1968) 652-656
38. CLEAVER, J.E.; J.E. TROSKO:
Absence of excision of UV-Induced Cyclobutane
Dimers in Xeroderma Pigmentosum.
Photochem. Photobiol. 11 (1970) 547
39. CLEAVER, J.E.:
Xeroderma pigmentosum: variants with normal DNA
repair and normal sensitivity to ultraviolet light.
J. invest. Derm. 58 (1972) 124-128
40. COBB, L.M.:
Radiation-Induced osteosarcoma in the rat as a
Model for Osteosarcoma in Man.
Brit. J. Cancer 24 (1970) 294-299
41. DAVIS, N.C.; J.J. HERRON; G.R. McLEOD:
Malignant melanoma in queensland.
Lancet 2 (1966) 407-410
42. DERTINGER, H.; H. JUNG:
Molekulare Strahlenbiologie.
Heidelberger Taschenbücher,
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1969)

43. DEV, P.K.; P.N. SRIVASTAVA:
Alterations of thyroid morphology in mice by
radioactive phosphorus.
Strahlentherapie 142 (1971) 590-593
44. DOBBING; J.; J.W. HOPEWELL; A. LYNCH; J. SANDS:
Vulnerability of developing Brain: 1. some lasting
effects of X-Irradiation.
Exp. Neurol. 28 (1970) 442-449
45. DOIDA, Y.; C. HOKE; L.H. HEMPELMANN:
Chromosome damage in thyroid cells of adult
irradiated with X-rays in infancy.
Radiat. Res. 45 (1971) 645-656
46. DOLPHIN, G.W.:
Radiation exposure and thyroid cancer
Abstract. In: Proceedings of the British Institute
of Radiology, Oct. (1972) 795
47. DORN, C.R.; D.O.N. TAXLOR; R. SCHNEIDER:
Sunlight exposure and risk of developing cutaneous
and oral squamous cell carcinomas in white cats.
J. Nat. Cancer Inst. 46 (1971) 1073-1078
48. DRUMMOND, A.J.; H.A. WADE:
Instrumentation for the measurement of solar
ultraviolet radiation.
In: Urbach, F.: The Biologic Effects of Ultra-
violet Radiation with emphasis on the skin.
Pergamon Press, Oxford-London-Edinburg-New York-
Sydney-Paris-Braunschweig (1969)
49. DUNGWORTH, D.L.; M. GOLDMAN; J.W. SWITZER; D.H. McKELVIE:
Development of a myeloproliferative disorder in
beagles continuously exposed to 90 Sr.
Blood 34 (1969) 610
50. EDITORIAL:
Council on pharmacy and chemistry: Thorotrast.
Jama 99 (1932) 2183-2185
51. EDITORIAL:
Potential hazards of the diagnostic use of
thorium dioxide.
Jama 108 (1937) 1656-1657
52. EDMONDSON, H.A.:
Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts
Atlas of tumor pathology. Section VII fascicle 25.
Armed forces institute of pathology, Washington
(1958)
53. EICKE, J.:
Vortrag 7. Jahrestag der Europ. Ges. f. Strah-
lenbiol.
Ulm 2.-6. Sept. (1969)

54. EICKE, J.; O. HUG:
Dosis- und Zeitabhängigkeit strahleninduzierter
Chromosomenaberrationen in Rattenembryonen I. Be-
strahlung während der Organogenese.
Biophysik 7 (1971) 322-341
55. EICKE, J.; O. HUG:
Dosis- und Zeitabhängigkeit strahlinduzierter
Chromosomenaberrationen in Rattenembryonen
II. Bestrahlung in der pränatalen Periode.
Biophysik 9 (1973) 237-242
56. EL-ALFI, O.S.; A.S. RAGAB; A.-S. EASSA-HELMY;
M. EASSA: Detection of radiation damage in ex-
posed personal by chromosome study.
Brit. J. Radiol. 40 (1967) 760-764
57. EPSTEIN, J.H.:
Comparison of the carcinogenic and cocarcino-
genic effects of ultraviolet light on hairless
mice.
J. Nat. Cancer Inst. 34 (1965) 741-745
58. EPSTEIN, J.H.:
Ultraviolet carcinogenesis.
In: A.C. Giese (ed.): Photophysiology 5 (1970),
235-273, Academic Press, New York, London
59. EPSTEIN, J.H.:
Examination of the carcinogenic and cocarcino-
genic effects of grenz radiation.
Cancer Research 32 (1972) 2625-2629
60. EPSTEIN, J.H.; K. FUKU-YAMA; R.L. DOBSON:
Ultraviolet light carcinogenesis.
In: The Biologic effects of ultraviolet radiation
with emphasis on the skin.
Urbach, F. (ed.); New York, Pergamon Press (1969)
551-568
61. EPSTEIN, J.H.; H.L. ROTH:
Experimental ultraviolet light carcinogenesis:
A study of croton oil promoting effects.
J. Invest. Dermatol. 50 (1968) 387-389
62. EPSTEIN, H.H.; W.L. EPSTEIN:
A study of tumor types produced by ultraviolet
light in hairless and hairy mice.
J. Invest. Dermatol. 41 (1963) 463-473
63. ESSEN, A. von; U. KURTH; H. LÜCHTRATH:
Beitrag zur Frage der Thorotrastschädigung.
Strahlentherapie 141 (1971) 193-197
64. ESTABLE-PUIG, R.F. de; J.F. de ESTABLE-PUIG; C. AUGER:
Fibrosarcoma induced by alpha particle irradiation
(short communication).
Virch. Arch. B. Zellpath. 6/4 (1970) 367-369

65. EULDERINK, F.: Th. G. van RISSEL:
Cocarcinogenic action of mechanical damage an
X-Ray irradiation on intramandibular tissue of
mice.
J. Nat. Cancer Inst. 49 (1972) 821-827
66. EVERETT, M.A.; R.M. SAYRE; R.L. OLSON:
Physiologic Response of human skin to ultra-
violet light.
In: F. Urbach: The biol. effects of ultraviolet
radiation with emphasis on the skin. Proceedings
of the first international conference.
Pergamon Press, Oxford-London-Edinburg, New York-
Sidney-Paris-Braunschweig 1969
67. FEDERLIN, K.; H. SCIOR:
Spätschäden und Tumorentwicklung nach Thorotrast-
injektion.
Frankfurt Z. Path. 68 (1957) 225
68. FEHRENTZ, D.:
Strahlenschutz.
In: J. Becker; H.M. Kuhn; W. Wenz; E. Willich:
Radiologie und Strahlenschutz.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
(1972)
69. FEINE, U.:
Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung des
akuten und des späten Strahlenschadens an der
Niere.
Strahlentherapie 108 (1959) 408-420
70. FEINE, U.; H. FENDEL; B. GNUTZMANN:
Untersuchungen zur Frage von Spätfolgen nach Be-
strahlung im Kindesalter.
Strahlentherapie 139 (1970) 308-313
71. FINDLAY, G.H.:
Presented at the fifth intern. congr. of Photo-
biology, New Hampshire, August 26-31. (1968)
72. FINKEL, M.P.; B.O. BISKIS:
Experimental induction of osteosarcomas.
Progr. exp. Tumor Res. vol 10 (1968) 72-111
Karger, Basel, New York 1968
73. FISCHER, P.; E. GOLOB; E. KUNZE-MÜHL:
Chromosomenaberration nach Anwendung von
Thorotrast.
Münch. med. Wschr. 108 (1966) 2130
74. FORBES, P.D.:
Experimentally - induced neoplasms in the skin of
mice. I. Single-Dose effects of DMBA in Hairred,
and Rhino Mice.
J. Int. Dermatol. 44 (1965) 388-398

76. FRIEBEN:
Demonstration eines Canceroids des rechten Hand-
rückens, das sich nach langdauernder Einwirkung
von Röntgenstrahlen entwickelt hat.
Fortschr. Röntgenstr. 6 (1902) 106
77. FRITZ-NIGGLI, H.:
Chromosomen-Anomalien als biologische Dosimetrie.
Strahlenschutz in Forschung und Praxis Bd.11
(1971) 36-47
78. FUCHS, G.:
Die Strahlengefährdung des Menschen in der gegen-
wärtigen Zivilisation.
Akademie-Verlag, Berlin (1971)
79. FURTH, J.:
Influence of host factors on the growth of
neoplastic cells.
Cancer Res. 23 (1963) 21-34
80. GAERTNER, U.; W. LIERSE; H.D. FRANKE:
Die Strahlenschädigung des Gehirns (Ratte) wäh-
rend der Postnatalzeit.
Strahlentherapie: 145 (1973) 308-316
81. GANE, N.F.C.; R. LINDUP; P. STRICKLAND; M.H. BENNETT:
Radiation-induced fibrosarcoma.
Brit. J. Cancer Vol.XXIV, No. 4 (1970) 705-711
82. GAUS, H.M.; M. GÜLOW; G. MEYER-HOFMANN:
Spätschäden nach Thorotrastanwendung.
Klin. Wschr. 44; 32 (1966)
83. GELLIN, G.A.; A.W. KOPF; L. GARFINKEL:
Basal cell epithelioma. A controlled study of
associated factors.
Arch. Derm. (Chicago) 91 (1965) 38-45
84. GENEVA Conference:
Standardization of procedures for chromosome
studies in abortion.
Bull WHO 34 (1966) 765-782
85. GHADIALLY, F.N.; J.F. BARKER:
The histogenesis of experimentally induced
melanotic tumours in the syrian hamster
(cricetus auratus).
J. Pathol. Bacteriol. 79 (1960) 263-271
86. GIBSON, J.M.; J. DONIACH:
Correlation of dose of X-radiation to the rat
thyroid gland with degree of subsequent impair-
ment of response to goitrogenic stimulus.
Brit. J. Cancer 21/3 (1967) 524-530

87. GILLIAVOD, N.; A. LEONARD:
Incidence of dominant lethal mutations
after X-irradiation of spermatozoa.
Strahlentherapie 141 (1971) 351-353
88. GILLY, L.; D. MEESE:
Malignes Schilddrüsenadenom nach Röntgenbestrahlung in der Kindheit.
Strahlentherapie: 139 (1970) 695-697
89. GOETZE, E.:
Grundriß der Pathophysiologie.
VEB Gustav FISCHER-Verlag Jena (1972)
90. GOH, K.-O.; H. SUMNER:
Breaks in normal human chromosomes; Are they induced by a transferable substance in the plasma of persons exposed to total-body irradiation.
Radiat. Res. 35 (1968) 171-181
91. GÖSSNER, W.:
Strahlenkarzinogese: Ein Beitrag zur Pathogenese strahleninduzierter Geschwülste.
Strahlenschutz in Forschung und Praxis Bd.10 (1970) 53-72
92. GÖSSNER, W.; B. HINDRINGER; A. LUZ; M. SCHWABE:
Morphologie und Enzymhistochemie ^{224}Ra -induzierter osteogener Sarkome bei der Maus.
Z. Krebsforsch. 78 (1972) 225-235,
Springer-Verlag (1972)
93. GRADY, H.G.; H.F. BLUM; J.S. KIRBY-SMITH:
Path. of tumors of external ear in mice.
J. Natl. Cancer Inst. 2 (1941) 269-276
94. GRADY, H.G.; H.F. BLUM; J.S. KIRBY-SMITH:
Types of tumor induced by ultraviolet radiation.
J. Natl. Cancer Inst. 3 (1943) 371-278
95. GRAFFI, A.; H. BIELKA:
Probleme der experimentellen Krebsforschung.
(1959) Leipzig
96. GRAUL, E.H.; H. KUNI; K. JOSEPH:
Nuklearmedizinische Diagnostik.
Marburg (1970)
98. GROSSMANN, H.:
Zur Frage des Nachweises von Strahlenschädigungen.
Strahlentherapie: 139 (1970) 314-315
- 98a. GÜNTHER, E.:
Grundriß der Genetik.
G. Fischer Verlag, Stuttgart (1971)

99. HABERMEHL, A.:
Grundlagen der Strahlenphysik I.
Hess. Ärzteblatt (1974) 859
100. HAENSZEL, W.:
Variations in skin cancer incidence within the
United States.
Natl. Cancer Inst. Monograph 10 (1963) 225
101. HANAWALT, P.C.; R.H. HAYNES:
The repair of DNA.
Scient. American 216 (1967) 36-43
102. HARLEY, N.H.; B.S. PASTERNAK:
Alpha absorption measurements applied to lung
dose from radon daughters.
Health Phys. 23 (1972) 771
103. HAYNES, R.H.; R.M. BAKER; G.E. JONES:
In: Energetics and mechanisms in radiation biology.
(ed) G.O. Phillips, London, New York, Academic
Press (1968) p.425
104. HÄGELE, D.; D. SKOLUDA:
Der Einfluß der Hypothermie auf die Mitochondrien
des Duodenums ganzkörperbestrahlter Ratten.
Elektronenoptische Untersuchungen in der Früh-
phase nach Bestrahlung.
Strahlentherapie 144 (1972) 445-450
105. HECKER, E.:
Die Bedeutung der Molekularbiologie.
Therapiewoche 49 (1969) 2415-26
106. HEGER, N.S.; S. BAYINDIR:
Primary liver sarcoma 22 Years after the
Administration.
Minnesota Medicine 53/10 (1970) 1137-1139
107. HEITMANN, H.-J.; H.C. STURDE:
Experimentelle Untersuchungen zur Strahlenschutz-
wirkung von Cystein und Cystamin.
Strahlentherapie: 139 (1970) 91-95
108. HEMPELMANN, L.H.:
Risk of thyroid neoplasma after irradiation in
childhood.
Science 160 (1968) 159
109. HOLDORFF, B.; R. SCHIFFTER:
Strahlenspätnekrose des Hirnstammes.
Acta Neurochirurgica 25 (1971) 37-56
110. HORIE, K.:
Pathological studies on experimental bone tumor.
Acta Path. Jap. 14 (1964) 75-83

111. HORNECK, G.; H. BÜCKER:
Reparatur von UV-Schäden nach Bestrahlung von
Bakterien in Vakuum.
Strahlentherapie: 141 (1971) 732-737
112. HOSHINO, T.; H. KATO; S.C. FINCH; Z. HRUBEC:
Leukemia in offspring of atomic bomb survivors.
Blood 30 (1970) 719-730
113. HOWARD, E.B.; W.J. CLARKE:
Induction of hematopoietic neoplasms in
miniature swine by chronic feeding of strontium-90.
J. Nat. Cancer Inst. 44 (1970) 21-38
114. HUG, O.:
Medizinische Strahlenkunde.
Springer-Verlag (1974)
115. HUG, O.:
Biologische Aspekte natürlicher und zivilisato-
rischer Strahlenexposition über die möglichen
Risiken geringer Strahlenbelastung.
116. HULSE, E.V.:
Incidence and pathogenesis of skin tumours in
mice irradiated with single external doses of
low energy beta particles.
Brit. Cancer 21 (1967) 531-546
117. ILBERY, P.L.T.:
Medical Experience of the atomic bombings.
Aust. Radiol. 14 (1970) 233-240
118. Irradiation and Leukaemia.
Brit. Med. J. (1972) 485/6, Nr.5825
(ohne Verfasser)
119. IVERSEN, O.H.:
Effect of epidermal chalone on human epidermal
mitotic activity in vitro.
Nature 219 (1968) 75
120. JABLON, S.; K. TACHIKAWA; J.L. BELSKY; A. STEER:
Cancer in Japanese Exposed as children to
atomic bombs.
Lancet 1 (1971) 927-931
121. JABLON, S.H. KATO:
Sex ratio in offspring of survivors exposed
prenately to the atomic bombs in Hiroshima
and Nagasaki.
Amer. J. Epidem. 93 (1971) 253-258
122. JAKOB, F.; J. MONOD:
Genetic regulatory mechanisms in the synthesis
of proteins.
J. molec. Biol. 3 (1961) 318-356

123. JACOBI, W.:
Relations between the inhaled potential α -
energy of 222 Rn- and 220 Rn-daughters and the
absorbed α -energy in the bronchial and
pulmonary region.
Health. Phys. 23 (1972) 3
124. JACOBI, W.:
Das Lungenkrebsrisiko durch Inhalieren von
Radon-222 Zerfallsprodukten.
Biophysik 10 (1973) 103-114
125. JACOBI, W.; W. SCHRAUB:
Interne Strahlenbelastung durch 222 Rn, 220-Rn
und ihre kurzlebigen Zerfallsprodukte.
In: K. Auran et al.: Die natürliche Strahlen-
exposition des Menschen.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1974)
126. JACOBSON, L.:
Low dose X-irradiation and teratogenesis.
Munksgaard, Kopenhagen (1968)
127. JANOWER, M.L.; O.S. MIETTINEN; M.J. FLYNN:
Effects of long-term thorotrast exposure.
Radiology 103 (April 1972) 13-20
128. JUNG, G.; E. BOHNERT:
Bedeutung der Erholung von Lichtschäden der
Haut.
Strahlentherapie: 141 (1971) 738-744
129. KAICK, G. van; P. DRINGS; H. LOHÖLTER:
Chronische myeloische Leukämie 27 Jahre nach
Thorotrastinkorporation.
Strahlentherapie: 145 (1973) 582-587
130. KELLERER, A.M.:
Die Wirkung kleiner Strahlendosen.
In: Kärcher, Streffer: Die Strahlenwirkung auf
das Lymphsystem. Springer-Verlag (1974) 1-12
131. KELNER, A.:
Photoreactivation of ultraviolet-irradiated
Escherichia coli, with special reference to dose-
reduction principle and to ultraviolet-induced
mutation.
J. Bacter 58 (1949) 511-22
132. KELNER, A.; E.B. TAFT:
Influence of photoreactivating light on type and
frequency of tumors induced by ultraviolet
radiation.
Cancer Res. 16 (1956) 860-866
133. KEMMER, W.; H. MUTH; F. TRANEKJER; L. EDELMANN:
Dose dependence of the chromosome aberration
rate in thorotrast patients.
Biophysik 7 (1971) 342-351

134. KLAUS, S.N.; R.K. WINKELMANN:
Pigment changes induced in hairless mice by
dimethylbenzanthracene.
J. Invest. Dermatol. 45 (1965) 160-167
135. KOLAR, J.; R. VRABEC; Z. KRÁL:
Strahlenkrebs nach Hämangiombehandlung.
Strahlentherapie 104 (1957) 147-155
136. KONERMANN, G.:
Die Keimesentwicklung der Maus nach Einwirkung
kontinuierlicher Co-60-Gammabestrahlung während
der Blastogenese, der Organogenese und der
Fetalperiode.
Strahlentherapie: 137 (1969) 451-466
137. KONERMANN, G.:
Die Dosis- und Phasenabhängigkeit der Strahlen-
schutzwirkung von Cystamin im Verlaufe der Kei-
mesentwicklung der Maus.
Strahlentherapie: 144 (1972) 96-116
138. KONERMANN, G.; M. HELBERG; A. KRAFT:
Die Wirkung fraktionierter Röntgenbestrahlung
während der Blastogenese, Organogenese und Fe-
talperiode auf die frühe postnatale Entwicklung
der Maus.
Strahlentherapie: 140 (1970) 561-572
139. KOVACS, L.:
Histologisch-histochemische Untersuchung der Nie-
renveränderungen nach experimenteller fraktio-
nierter, lokaler Röntgenbestrahlung.
Strahlentherapie: 142 (1971) 331-339
140. KOVACS, L.:
Histologische Untersuchung der Regeneration von
Magenschädigungen, verursacht durch experimen-
telle fraktionierte, lokale Röntgenbestrahlung.
Strahlentherapie: 143 (1972) 686-698
141. KREBS, A.:
Strahlenbiologie.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1968)
142. KRIEGEL, H.:
Embryonale und fetale Strahlenschäden.
Strahlenschutz in Forschung und Praxis Bd.10
(1970) 72-80
143. LANCASTER, H.O.:
Some geographical aspects of mortality from
melanoma in europeans.
Med. J. Australis 1 (1956) 1082-87
144. LANGE, D.:
Physikalische Grundlagen in Radiologie und Strahlen-
schutz. J. Becker, H.M. Kuhn, W. Wenz, E. Willich.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1972)

145. LANGENDORFF, H.:
Der gegenwärtige Stand der biologisch-chemischen
Strahlenschutzforschung.
Strahlenschutz in Forschung und Praxis Bd. XI
(1971) 90. Thieme-Verlag, Stuttgart.
146. LANGENDORFF, H.; M. LANGENDORFF; K.H. STEINBACH;
J. WECKESSER: Vergleichende Untersuchungen zur
strahlenresistenz erhöhenden Wirkung von verschie-
denen bakteriellen Lipopolysacchariden.
Strahlentherapie: 141 (1971) 214-220
147. LANGENDORF, H.; M. LANGENDORFF; G.K. NEUMANN:
Die Wirkung einer fraktionierten Röntgenbestrah-
lung auf die Fertilität von in utero bestrahlten
Mäusen.
Strahlentherapie: 144 (1972) 324-337
148. LASKOWSKI, W.:
Die Bedeutung von Reparaturprozessen in Säuge-
tierzellen für die Bewertung des Strahlenrisikos.
In: K. Aurand, H. Bücken, O. Hug et al.: Die na-
türliche Strahlenexposition des Menschen.
Thieme-Verlag (1974) 159-169
149. LENK, R.; GELLERT, W.:
ABC-Physik.
VEB-Leipzig 1974
150. LEONHARDT, H.:
Histologie und Zytologie des Menschen.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1967)
151. LETTRÉ, H.:
Probleme der Regulation bei der Krebserkrankheit.
Materia Medica Nordmark XIX/10 (1967) 553-565
152. LINDAY, S.; J.L. CHAIKOFF:
The effects of irradiation on the thyroid gland
with particular reference to the induction of
thyroid neoplasms.
Cancer Res. 24 (1964) 1099-107.
153. LUNDIN, F.E. Jr.; J.K. WAGNER; V.E. ARCHER:
Radon daughter exposure.
Report from the epid. study of U.S. uranium miners.
Springfield (1971) 176
154. LEXIKON DER PHYSIK, Bd.2,
Frankh'sche Verlagshandlung Stuttgart (1969)
155. MAISIN, J.R.:
The ultrastructure of the lung of the mice exposed
to a supra-lethal dose of ionizing radiation on the
thorax.
Radiation Research. 44 (1970) 545-564

156. MELCHING, H.J.; Ch. STREFFER:
Zur Beeinflussung der Strahlenempfindlichkeit von
Säugetieren durch chemische Substanzen.
Fortschr. Arzneimittelforschung 9 (1966) 11-128
157. MESSERSCHMIDT, O.:
Strahlenbelastung und Trauma. Beitrag zur Frage
der Kombinationsschäden.
Fortschr. Med. 23 (1968) 1023-1027
158. MESSERSCHMIDT, O.; K.B. KETTEMANN; L. KOSLOWSKI:
Untersuchungen über Kombinationsschäden.
Strahlentherapie: 141 (1971) 705-711
159. MESSERSCHMIDT, O.:
Kombinierte Strahlenschäden.
Strahlenschutz in Forschung und Praxis Bd.XI.
(1971) 78-90, Thieme-Verlag, Stuttgart
160. MEYER, M.B.; T. MERZ; E.L. DAIMOND:
Investigation of the effects prenatal X-ray
exposure of humans oogonia and oocytes as
measured by later reproductive performance.
Amer. J. Epiderm. 89 (1969) 619-635
161. MILLER, R.W.:
Delayed radiation effects in atomic-bomb survivors.
Science 166 (1969) 69-574
162. MILLER, R.W.:
Radiation-Induced Cancer.
Jour. of the Nat. Cancer Institute 49, Nr.5
(1972) 1221-1227
163. MITCHELL, R.E.:
Aspects of carcinogenesis in solar damaged skin.
Austr. J. Derm. 11 (1970) 14-29
164. MOSELEY, B.E.B.; H. LASER:
Repair of X-ray damage in micrococcus radiodurans.
London Proceedings, Ser B, 162 (1965) 210-222
165. MULAY, D.M.:
Skin Cancer in India.
Nat. Cancer Inst. Monograph 10 (1963) 215
166. MUTH, H.; J. HEYDER; G.v. KAICK; A. KAUL; W. KEMMER;
P. KOEPPE; D. LORENZ; E. OBERHAUSEN; D. RODLER;
P. SCHMIDLIN: Results of biophysical and clinical
examination of thorotrast patients and their
importance for better knowledge about radiation
late effects.
4. Unit. Nat. Intern. conf. on the peaceful uses
of atomic energy. Geneva (1971)

167. NAKAMURA, W.; E. KOJIMA; H. MINAMISAWA; T. KANKURA;
S. KOBAYASHI; H. ETO:
In: Bond, V.P., T. Sugahara (Hrsg.):
Comparative cellular and species radiosensitivity.
Tokyo (1969)
168. NÜRNBERGER, F.:
Presented at the fifth intern. congr. of
photobiology, Hannover, New Hampshire,
Aug. 26-31. (1968)
169. OETTLÉ, A.H.:
Skin cancer in Africa.
Natl. Cancer Inst. Monograph 10 (1963) 197
170. OLKOWSKI, Z.; S.L. MANOCHA; G.H. BOURNE:
Response of motoneurons of the spinal cord to
gamma radiation - A Cytochemical study.
Strahlentherapie: 143 (1972) 202-210
171. PARRINGTON, J.M.:
Chromosome aberrations induced by U.V. in
cultured fibroblasts from patients with
Xeroderma Pigmentosum.
Experta Medicam Internat.-Congr. Ser. No.233
(1971)
172. PATHAK, M.A.; K. STRATTON:
Effects of ultraviolet and visible radiation
and the Production of free radicals in skin.
In: F. Urbach: The biologic effects of ultra-
violet radiation.
Pergamon Press Oxford, New York (1969) 207-222
173. PLUMMER, G.:
Anomalies Occurring in Children exposed in
utero to the atomic bomb in Hiroshima.
Pediatrics 10 (1952) 687
174. POLJAKOV, A.L.:
Die Wirkung von Röntgenstrahlen auf die Wundheilung.
Vestn. rentgenol. XXII (1940) 268-286
175. POLLARD, M.; N. SHARON:
Irradiation-induced lesions in germfree rats.
J. Nat. Cancer Inst. 47 (1971) 229-234
176. POPP, F.A.:
Ein Modell der Karzinogenese.
Strahlentherapie: 144 (1972) 208-215
177. POPP, F.A.; E. SCHAUMLÖFFEL; P. BÖHM; K. HERRMANN;
J. KRAMER: Biopsignale zur Steuerung des Zell-
stoffwechsels (eine Resonanzhypothese der Kar-
zinogenese).
Münch. med. Wschr. 116 (1974) 381-4

178. POPP, F.A.:
Molecular aspects of carcinogenesis.
In: Molecular Base of Malignancy.
Edited by: E. Deutsch; K. Moser; H. Rainer;
A. Stacher; Georg-Thieme-Verlag Stuttgart
(1976) 47-55
179. POPP, F.A.:
A very significant correlation between carcinogenic activity of polycyclic hydrocarbons and certain properties of their transition states in the range of the lowest triplet states of the DNA.
Arch. für Geschwulstforschung 47 (1977) 97-105
180. POPP, F.A.:
Bild der Wissenschaft, Aug. 1977
181. POUND, A.W.:
Induced cell proliferation and the initiation of skin tumour formation in mice by ultraviolet light.
Pathology 2 (1970) 269-275
182. QUISENBERRY, W.B.:
Ethnic differences in skin cancer in Hawaii.
Natl. Cancer Inst. Monograph 10 (1963) 181
183. RAEKALLIO, J.; I. LINDGREN:
Tetracycline fluorescence and enzyme histochemistry on early radiation damage in mouse kidney.
Acta radiol. (Stockh.) 6 (1967) 202-208
184. RAGAN, H.A.; W.J. CLARKE; L.K. BUSTAD:
Radiation - induced cutaneous neoplasmas in a sheep.
Am. J. Vet. Res. 32 (1971) 167-172
185. RAZGOROV, B.L.:
Primäre Wundnaht bei Strahlenkrankheit.
Exper. Chir. 2 (1957) 47-50
186. READ, J.:
In: Actions Chimiques et biologiques des radiations, vol.12 (ed.) M. Haissinsky.
Paris: Masson et cie. (1968) p.145
187. REED, W.B.; B. LANDWING; G. SUGARMAN; J.E. CLEAVER; J. MELNYK: Xeroderma pigmentosum.
Clinical and Laboratory Investigation of its Basic Defect.
Jama Vol. 207 No. 11 (1969) 2073-2079
188. REGAN, J.D.; J.E. TROSKO; W.L. CARRIER:
Evidence for excision of UV-induced pyrimidine dimers from the DNA of human cells in vitro.
Biophys. J. 8 (1968) 319

189. REINCKE, U.; W. HUNSTEIN; E. STUTZ:
Tumorrhäufigkeit nach Röntgen- Ganzbestrahlung
weißer Ratten im Hunger- und Durstzustand.
Naturwissenschaften Heft 9 Jg.51 (1964) 221-222
190. REINECKE, V.; G. SCHMITT:
Biologische Wirkungen von Röntgenstrahlen.
In: K. Ewen et al: Grundlagen des praktischen
Strahlenschutzes.
Ferdi. Enke-Verlag (1975)
191. ROFFO, A.H.:
Cancer et soleil. Carcinomes et sarcomes provo-
ques par l'action du soleil in toto.
Bull. Assoc. Franc. l'Etude du Cancer 23 (1934)
590-616
192. RUBIN, P.:
Radionuclide carcinogenesis and sinus carcinoma.
Jama. Vol. 219 (1972) Nr.3, 354/355
193. RUGH, R.:
An anomalous lymphocyte; possibly diagnostic for
exposure ionizing radiations or radiomimetic
agents.
Amer. J. Roentgen 91: 192-201, Jan.1964
194. RUGH, R.:
X-Ray-Induced, teratogenesis in the mouse and its
possible significance to man.
Radiology 99: May (1971) 433-443
195. SANDRITTER, T.:
Histopathologie.
Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York (1973) 263
196. SASAKI, M.S.:
In: Aspects of radiation protection (Sugahara, T.;
Hug, O.; Eds.)
Proc. Inst. Symp. Kyoto (1969) Jgaku Shoin Ltd.
Tokyo (1971)
197. SCHEIBE, G.:
Generalisierte Thorotrastspätschäden.
Med. Welt 24 / Heft 44 (1973) 1709-1711
198. SCHERER, E.:
Strahlentherapie.
Thieme Verlag, Stuttgart (1967)
199. SCHEUFLER, H.; R. SCHMIDT:
Zur Strahlenschutzwirkung der prophylaktischen
Hypothermie auf Körpergewicht, Hirngewicht, Klein-
hirnentwicklung und Blutbild bestrahlter Hausmäuse.
In: Freye, H.A. (ed.): Beiträge zur medizinischen
Biologie, S.13-81, Wiss.B.Univ. Halle (1968)

200. SCHILDT, B.E.:
Mortality rate in quantified combined injuries.
Strahlentherapie 144 (1972) 40-49
201. SCHMICKEL, R.; A. BLOOM; C. CISAR:
Chromosome abnormalities produced with diagnostic
x-ray irradiation (abst.).
Radiat. Res. 22 (1964) 232
202. SCHÖPF, E.:
Xeroderma pigmentosum, Klinik, Genetik und mole-
kularbiologische Aspekte zur Pathogenese.
Urologe B 11 (1971) 14-20
203. SCHROEDER, T.M.:
Generische Faktoren der Krebsentstehung.
Fortschr. Med. 90.Jg., Nr.16 (1972) 603-608
204. SCHÜLER-PHYSIKDUDEN, 1974
Bibliographisches Institut Mannheim, Wien,
Zürich, Dudenverlag (1974)
205. SEN-GUPTA, M.; P.N. SRIVASTAVA:
Effect of radiophosphorus on the post-natal
development of liver in swiss albino mice.
Strahlentherapie: 142 (1971) 360-364
206. SENYSZYN, J.J.; A.D. JOHNSTON; H.W. JACOX; F.C.H. CHU:
Radiation-induced sarcoma after treatment of
breast cancer.
Cancer 26 (1970) 394-403
207. STETLOW, R.B.; J.D. REGAN; J. GERMAN; W.C. CARRIER:
Evidence that xeroderma pigmentosum cells do not
perform the first step in the repair of UV damage
to their DNA.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 64 (1969) 1035-1041
208. SILVERSTONE, H.:
Skin cancer in Queensland, Australia report of
conference on sunlight and skin cancer p.61 (ed.)
by H.F. Blum, F. Urbach, Phil. (USA) (1966)
209. SMITH, K.C.; M.E. O'LEARY:
Photoinduced DNA-protein cross-links and bacterial
killing: A correlation at low temperatures.
Science 155 (1967) 1024
210. SMORON, G.L.; H.A. BATTIFORA:
Thorotrast-Induced Hepatoma.
Cancer 30 (1972) 1252-1259
211. SPIESS, H.; H. POPPE; H. SCHOEN:
Radiation induced bone tumors after thorium -
X treatment.
Mschr. Kinderheilk. 110 (1962) 198-201

212. STAJIC, J.; A. MILOVANOVIC:
Radiation and wound healing. Histological changes in the damaged skin of irradiated rats. Strahlentherapie: 141 (1971) 244-249
213. STECHER, G.; B. KUBANEK; R. ZAHNERT; T.M. FLIEDNER;
K. BURCKHARDT: Über die Wirkung von Thorotrast auf das Knochenmark. Blut 16 (1968) 328-332
214. STEIN, G.:
Naevi und Strahlenbehandlung. Strahlentherapie 142 (1971) 34-55
215. STEWART, A.; J. WEBB; D. HEWITT:
A survey of childh. malignancies. British Med. J. (1958) 1495-1508
216. STEWART, A.:
Prenatal X-ray exposure and childhood neoplasmas. Brit. J. Radiation Vol.45, No 538 (1972) 794
217. STREFFER, Ch.:
Chemischer Strahlenschutz. Erhöhung der Überlebensrate von Säugetieren durch chemische Substanzen nach Einwirkung ionisierender Strahlen. Umschau in Wiss. u. Techn. 16 (1968) 492
218. SÜSS, R.; V. KINZEL; J.D. SCRIBNER:
Krebs. Experimente und Denkmodelle. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1970)
219. TAYLOR, G.H.; T.F. DOUGHERTY; C.W. MAYS; R.D. LLOYD;
D.R. ATHERTON; W.S.S. JEE:
Radium - Induced Eye Melanomas in Dogs. Radiation Res. 51 (1972) 361-373
220. TELLES, N.; B.C. WARD:
The effects of radiation and ethionine on rat mammary tumor incidence. Radiat. Res. 37 (1969) 577-589
221. THURNER, J.:
Iatrogene Pathologie. Urban u. Schwarzenburg, München, Berlin, Wien (1970)
222. UMISA, H.:
The effects of irradiation on the thyroid gland. Acta Path. Jap. 17 (3) (1967) 345-347
223. UNITED NATIONS scientific committee on the effects of atomic radiation: Report. General Assembly official records, 24th session, suppl. 13 (1969) 7613 New York
224. UNNA, P.G.:
Die Histopathologie der Hautkrankheiten. Hirschwald, Berlin 1894

225. URBACH, F.; R.E. DAVIES; P.D. FORBES:
In: Advances in biology of the skin,
W. Montagna, R.L. Dobson eds.
Vol V II/1966, 195-214 Macmillan (Pergamon)
New York
226. URBACH, F.:
The biologic effects of ultraviolet radiation
with emphasis on the skin.
Pergamon Press, Oxford, London, Edinburg,
New York, Toronto, Sydney, Paris, Braunschweig
(1969)
227. VARTERESZ, V.:
Strahlenbiologie.
Akademiai Kiado, Budapest (1966)
228. VESSELINOVITCH, S.D.; E.L. SIMMONS; N. MIHAILOVICH;
K.V.N. RAO; S. LOMBARD:
The effects of age, fraction, and dose on
radiation carcinogenesis in various tissues
of mice.
Cancer Research. 31 (1971) 2133-2142
229. VOGEL, H.H.; R. ZALDIVAR:
Cocarcinogenesis: The interaction of chemical and
physical agents.
Radiat. Res. 47 (1971) 644-659
230. WALSH, P.J.:
Radiation dose to the respiratory tract of
uranium mines - a review of the literature.
Environment Res. 3 (1970) 14
231. WARD, M.J.; J.F. WRIGHT:
Pathology of radiostrontium exposure in cats.
Radiation Res. 51 (1972) 84-96
232. WARREN, S.; O. GATES:
Cancers induced in different species by continuous-
Radiation.
Arch. Environ Health 17 (1968) 697-704
233. WARREN, S.; O. GATES:
The induction of leukemia and life shortening in
mice by continuous low-level external gamma radiation.
Radiation Research. 47 (1971) 480-490
234. WATZKA, M.:
Kurzlehrbuch der Histologie und mikroskopischen
Anatomie des Menschen.
5. Aufl. (1974) Schattauer-Verlag
235. WEGNER, G.; E.H. GRAU:
Tumoren als Spätschäden der Nachkommenschaft von
Wistar-Ratten nach Ganzkörperbestrahlung am 9. Gra-
viditätstag.
Strahlentherapie 123 (1964) 609-613

236. WEGNER, K.; H. KAMPMANN; H. WESCH:
Lymphknotenveränderungen bei menschlichen Thoro-
trastosen (pathologisch-anatomische, autoradio-
graphische und quantitative Untersuchungen mittels
der Neutronenaktivierungsanalyse.
Strahlenschutz in Forschung und Praxis Bd.13
(1973) 24-37, Thieme-Verlag, Stuttgart
237. WEGENER, K.; R. ZAHNERT:
Bericht über pathologisch-anatomische und auto-
radiographische Untersuchungen an 9 Fällen
menschlicher Thorotrastose.
Virchows-Arch. path. Anat. 351 (1970) 316-332
238. WEGENER, K.; H. WESCH; H. KAMPMANN:
Retikuloendotheliales und Thorotrastose nach
diagnostischer Angiographie.
Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) 1977-1981
239. WEISER, A.:
Die Verwendung von Thoriumverbindungen zur
Urographie.
Wien. Klin. Wochenschr. 80 (1930) 1427-1429
240. WEISH, P.; E. GRUBER:
Strahleninduzierte Karzinogenese und Toleranz-
dosisfiktion.
Österreichische Ärztezeitung 20 (1970) 2481-89
241. WERNER, H.:
Experimentelle Untersuchungen über Aufnahme und
Verteilung von Radiostrontium bei Schweinen un-
ter besonderer Berücksichtigung des Einflusses
verschiedener Calciumgehalte des Futters und der
Placenta-Passage.
Strahlentherapie: 141 (1971) 221-234
242. WILSON, S.M.; Ch. PLATH; G.M. BLOCK:
Thyroid carcinoma after irradiation.
Characteristics and treatment.
Arch. Surg. 100 (1970) 330-337
243. WINKLER, U.:
Photochemische Photobiologie 3 (1964) 37
244. WOLTER, H.:
Strahlenchemische Umsetzung bei Sechsringverbin-
dungen.
Strahlentherapie: 140 (1970) 341-346
245. WOOD, J.W.; K.G. JOHNSON; Y. OMORI; S. KAWAMOTO;
R.J. KEEHN: Mental retardation in children exposed
in utero to the atomic bombs in Hiroshima and
Nagasaki.
Amer. J. Public. Health 57 (1967) 1381-1389

246. WOOD, J.W.; H. TAMAGAKI; S. NERIISHI; T. SATO;
W.F. SHELDON; P.G. ARCHER; H.V. HAMILTON;
K.G. JOHNSON:
Thyroid carcinoma in atomic bomb survivors
Hirosh. a Nagasaki.
Amer. J. Epidemiol. 89 (1969) 4-14
247. ZETKIN, M.; H. SCHALDACH:
Wörterbuch der Medizin.
VEB-Verlag, Volk und Gesundheit,
Berlin (1964) 943
248. ZIPPIN, C.:
Rad. therapy for cervical cancer late effects
on life span.
Cancer 28 (1971) 937-942

Ich danke Herrn Dozenten Dr.F.A.Popp für die
freundliche Überlassung des Themas und die
wertvolle Unterstützung.

L e b e n s l a u f

Am 24. Dezember 1935 in Lodz geboren.

Schulbesuch in Lodz von 1942 - 1945. Dann Unterbrechung durch Kriegswirren.

1962 Absolvierung der Fachschule für Physik. Zwischendurch berufstätig als technische Assistentin.

1964 Abitur, anschließend berufstätig.

1970 Aufnahme des Studiums für Humanmedizin an der Universität Marburg. 1976 Staatsexamen in Marburg.

Anschließend Absolvierung der Medizinalassistentenzeit am Universitäts-Klinikum in Marburg.

Jetzt als Ärztin tätig.

Marburg, im Mai 1977

Meine akademischen Lehrer waren die folgenden Professoren und Dozenten:

Amon, Arndt, Braasch, Bock, Buchholz, Castenholz, Daume, Dehnicke, Dimroth, Dittrich, Dombrowski, Doss, Eißner, Eschenbach, Exner, Fischer, Friederich, Fruhstorfer, Ganz, Golenhofen, Grundner, Haberich, Hamelmann, Hardewig, Hensel, Hess, Hildebrandt, Hort, Huch, Jacob, Joseph, Kaffarnik, Kalbfleisch, Karlson, Klaus, Klein, Kleinsasser, Koransky, Koecke, Kirmse, Kessel, Lange, Linneweh, Ludwig, Mannheim, Maroske, Martini, Massarat, Müller, Nöth, Nultsch, Petry, Portig, Popp, Pfeil, Riecken, Richter, Rodeck, Rohen, Schaumlöffel, Schiff, Schleyer, Schmitz-Moormann, Siegert, Scriba, Thoenes, Walcher, Wendt, Willenbockel, Witzel, Wehmeyer.

